



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

# клиническая практика

2022

Том 13 № 1

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

**ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ВАК**



[www.clinpractice.ru](http://www.clinpractice.ru)

**JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE**

**Volume 13 Issue 1**

**Главный редактор:** Троицкий А.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-2143-8696

**Зам. главного редактора, научный редактор:** Баклаушев В.П., д.м.н. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-1039-4245

## Редакционная коллегия:

**Аверьянов А.В.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-1031-6933

**Алтынник Н.А.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Scopus Author ID: 57192084869

**Белопасов В.В.**, д.м.н., проф. (Астрахань, Россия)  
ORCID: 0000-0003-0458-0703

**Бойко А.Н.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-2975-4151

**Васильев В.Н.**, к.м.н. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-2853-4528

**Владимирова Е.В.**, к.м.н. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-2853-4528

**Войтенков В.Б.**, к.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)  
ORCID: 0000-0003-0448-7402

**Гурина О.И.**, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-1066-5423

**Даминов В.Д.**, д.м.н. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-7141-6052

**Дундуа Д.П.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-7345-0385

**Екушева Е.В.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-3638-6094

**Забозлаев Ф.Г.**, д.м.н. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-7445-8319

**Затейщиков Д.А.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-7065-2045

**Зотов А.С.**, к.м.н. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-2385-7456

**Зыков К.А.**, д.м.н., проф. РАН (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-3385-2632

**Иванов Ю.В.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-6209-4194

**Ищенко Р.В.**, д.м.н. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-7999-8955

**Кедрова А.Г.**, д.м.н. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-1031-9376

**Клыпа Т.В.**, д.м.н. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-2732-967X

**Ковалык В.П.**, к.м.н. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-0453-2771

**Конопляников М.А.**, к.б.н. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-1180-2343

**Кочубей А.В.**, д.м.н. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-7438-7477

**Лесняк В.Н.**, к.м.н. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-2739-0649

**Луцкий Д.Л.**, д.м.н. (Астрахань, Россия)  
ORCID: 0000-0002-1412-3322

**Мартынов М.Ю.**, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-2797-7877

**Матушевская Е.В.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-4583-0617

**Медведев М.В.**, д.м.н. (Москва, Россия)  
Scopus Author ID: 57192084583

**Мураков С.В.**, д.м.н. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0003-4330-2570

**Олесов Е.Е.**, д.м.н. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-9165-2554

**Олесова В.Н.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-3461-9317

**Орехов П.Ю.**, к.м.н. (Москва, Россия)  
Scopus Author ID 400834

**Павлова Г.В.**, д.б.н., проф. РАН (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-6885-6601

**Панченков Д.Н.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-8539-4392

**Писарев В.М.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-5729-9846

**Полунина Е.Г.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
ORCID: 000-0002-8551-0661

**Решетов И.В.**, академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-0909-6278

**Савина М.И.**, д.б.н., проф. (Москва, Россия)  
Scopus Author ID: 000000000049

**Скворцов Д.В.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-2794-4912

**Соодаева С.К.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-6453-0017

**Сорокина Е.В.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0002-1188-6578

**Трубилин В.Н.**, д.м.н. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-9123-909X

**Туруспекова С.Т.**, д.м.н. (Алматы, Казахстан)  
ORCID: 0000-0002-4593-3053

**Хабазов Р.И.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-6801-6568

**Ширшова Е.В.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
ORCID: 0000-0001-9193-0534

**Mally Ju.** Dr. Habilis, PhD, Professor (Sopron, Венгрия)  
ORCID: 0000-0001-7299-2692

**Wang Guowen**, PhD, MD (Тяньжин, Китай)  
ORCID: 0000-0001-6549-1144

**Xin Wang**, PhD (Тяньжин, Китай)  
ORCID: 0000-0001-9325-3194

**Zhang Chao**, PhD, MD (Тяньжин, Китай)  
ORCID: 0000-0001-7096-8488

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

Фото на обложке: реабилитационный зал отделения неврологии ФГБУ ФНЦК ФМБА России

Общий тираж: 1300 экз.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения автора может не совпадать с мнением редакции. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License (CC BY-NC-SA 4.0), которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<b>И.Л. Губский, И.С. Гумин, М.А. Шориков, М.М. Берегов, Л.В. Губский, В.Г. Лелюк</b> ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ СТРОЕНИЯ АНАТОМИЧЕСКОГО КОННЕКТОМА ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА ПО ДАННЫМ МР-ТРАКТОГРАФИИ . . . . .	5
<b>Л.А. Некрасова, М. Джайн, Н.С. Губенко, А.А. Будко, Л.М. Самоходская, Я.А. Орлова, А.А. Камалов</b> ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ В ОЦЕНКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С COVID-19. . . . .	14
<b>Т.С. Петренко, Н.В. Гусакова, И.М. Малолетникова, О.В. Денисова, В.М. Девиченский</b> ХАРАКТЕРИСТИКА ПРО-/АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА И ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКТОРА. . . . .	22
<b>С.Э. Нартов, Е.В. Пархоменко, Е.В. Екушева, Д.Ю. Карпов</b> ТОКСИЧЕСКАЯ ДЕЗОМОРФИНОВАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ «КРОКОДИЛА»: КЛИНИЧЕСКИЕ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ. . . . .	30

## ОБЗОРЫ

<b>А.С. Голота, Т.А. Камилова, С.В. Макаренко, А.М. Сарана, С.Г. Щербак</b> РЕАБИЛИТАЦИЯ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19 . . . . .	42
<b>Д.К. Веселова, В.В. Белопасов</b> СТАРЧЕСКАЯ АСТЕНИЯ И СТАРЧЕСКАЯ АПАТИЯ В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 . . . . .	66
<b>В.П. Баклашев, Е.М. Самойлова, В.А. Кальсин, Г.М. Юсубалиева</b> СТАРЕНИЕ И ОМОЛОЖЕНИЕ РЕЗИДЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК — НОВЫЙ ПУТЬ К АКТИВНОМУ ДОЛГОЛЕТИЮ? . . . . .	79

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<b>А.И. Черепанин, О.В. Павлова, В.А. Кальсин, М.А. Конопляников, О.Н. Кучерова, В.Л. Балдин, С.В. Дерябин</b> КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КОНДИЦИОНИРОВАННОЙ КЛЕТОЧНОЙ СРЕДЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ РАНЫ АМПУТАЦИОННОЙ КУЛЬТИ. . . . .	92
<b>А.П. Призов, Н.В. Загородний, А.А. Никитин, Ф.Л. Лазко, Е.А. Бемяк, А.А. Ахпашев, М.Ф. Лазко</b> ИЗБЫТОЧНАЯ ГИПЕРКОРРЕКЦИЯ ПОСЛЕ ВЫСОКОЙ ТИБИАЛЬНОЙ ОСТЕОТОМИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. . . . .	99
<b>И.И. Устенко, Я.Б. Кушнир, А.В. Амелин, А.А. Готовчиков, Д.В. Горанчук, А.Н. Куликов</b> КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ: СПОНДИЛОДИСЦИТ И ЭПИДУРИТ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19 . . . . .	107
<b>А.Р. Зиннатуллина, Г.П. Ишмурзин</b> ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИУРИИ В УСЛОВИЯХ ГОРОДСКОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА . . . . .	118
<b>С.Т. Туруспекова, К.К. Альмаханова, Е.С. Нургужаев, Р.Б. Нуржанова, Б.К. Демесинова, Т.Ж. Мукашева, Н.В. Степук</b> ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ПРОДОЛЬНО-РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ПОПЕРЕЧНЫЙ МИЕЛИТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. . . . .	123

# journal of clinical practice

ISSN 2618-8627 (Online)

ISSN 2220-3095 (Print)

Vol 13, N 1 (2022)

multidisciplinary peer-review medical journal

Published since 2009 Issued quarterly

**Editor-in-Chief:** Troitsky A.V., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-2143-8696

**Deputy Editor-in-Chief:** Baklaushev V.P., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-1039-4245

## Editorial Board:

**Averyanov A.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-1031-6933

**Altynnik N.A.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)  
Scopus Author ID: 57192084869

**Belopasov V.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Astrakhan, Russia)  
ORCID: 0000-0003-0458-0703

**Boyko A.N.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-2975-4151

**Daminov V.D.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-7141-6052

**Dundua D.P.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-7345-0385

**Ekusheva E.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-3638-6094

**Gurina O.I.**, member of RAS, Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-1066-5423

**Ishchenko R.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-7999-8955

**Ivanov Yu.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-6209-4194

**Kedrova A.G.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-1031-9376

**Khabazov R.I.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-6801-6568

**Klypa T.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-2732-967X

**Kochubey A.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-7438-7477

**Konoplyannikov M.A.**, M.D., Ph.D. (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-1180-2343

**Kovalyk V.P.**, M.D., Ph.D. (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-0453-2771

**Lesnyak V.N.**, M.D., Ph.D. (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-2739-0649

**Lutskiy D.L.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Astrakhan, Russia)  
ORCID: 0000-0002-1412-3322

**Mally Ju.**, Dr. Habilis, PhD, Professor (Sopron, Hungary)  
ORCID: 0000-0001-7299-2692

**Martynov M.Y.**, member of RAS, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor  
(Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-2797-7877

**Matushevskaya E.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-4583-0617

**Medvedev M.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)  
Scopus Author ID: 57192084583

**Murakov S.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-4330-2570

**Olesov E.E.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-9165-2554

**Olesova V.N.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-3461-9317

**Orekhov P.Y.**, M.D., Ph.D., (Moscow, Russia)  
Scopus Author ID 400834

**Pavlova G.V.**, Ph.D., Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-6885-6601

**Panchenkov D.N.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-8539-4392

**Pisarev V.M.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-5729-9846

**Polunina E.G.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 000-0002-8551-0661

**Reshetov I.V.**, Full member of Russian Academy of Sciences, M.D.,  
Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-0909-6278

**Savina M.I.**, Ph.D., Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow, Russia)  
Scopus Author ID: 000000000049

**Shirshova E.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-9193-0534

**Skvortsov D.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-2794-4912

**Soodaeva S.K.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-6453-0017

**Sorokina E.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-1188-6578

**Trubilin V.N.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-9123-909X

**Turuspekova S.T.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), (Almaty, Kazakhstan)  
ORCID: 0000-0002-4593-3053

**Vasil'ev V.N.**, M.D., Ph.D. (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-2853-4528

**Vladimirova E.V.**, M.D., Ph.D. (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-2853-4528

**Voytenkov V.B.**, M.D., Ph.D. (Saint-Petersburg, Russia)  
ORCID: 0000-0003-0448-7402

**Wang Guowen**, PhD, MD (Tianjin, China)  
ORCID: 0000-0001-6549-1144

**Xin Wang**, PhD (Tianjin, China)  
ORCID: 0000-0001-9325-3194

**Zabozlaev F.G.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0002-7445-8319

**Zateyshchikov D.A.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0001-7065-2045

**Zhang Chao**, PhD, MD (Tianjin, China)  
ORCID: 0000-0001-7096-8488

**Zotov A.S.**, M.D., Ph.D. (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-2385-7456

**Zykov K.A.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)  
ORCID: 0000-0003-3385-2632

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

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Open Access, under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0).

# CONTENTS

## ORIGINAL RESEARCH

- I.L. Gubskiy, I.S. Gumin, M.A. Shorikov, M.M. Beregov, L.V. Gubsky, V.G. Lelyuk**  
SEX DIFFERENCES IN THE CONNECTOME OF THE HUMAN BRAIN ACCORDING TO AN MR-TRACTOGRAPHY STUDY ..... 5
- L.A. Nekrasova, M. Jain, N.S. Gubenko, A.A. Budko, L.M. Samokhodskaya, I.A. Orlova, A.A. Kamalov**  
POSSIBILITY OF BLOOD TEST PARAMETERS USAGE IN THE EVALUATION OF COVID-19 PATIENTS' INFLAMMATORY STATUS ..... 14
- T.S. Petrenko, N.V. Husakova, I.M. Maloletnikova, O.V. Denisova, V.M. Devichenskiy**  
SPECIFICICS OF THE PRO-ANTIOXIDANT AND ANTIOXIDANT STATUS IN CHILDREN WITH ACUTE PNEUMONIA, DEPENDING ON THE SEVERITY OF THE PATHOLOGICAL PROCESS AND THE ETIOLOGICAL FACTOR ..... 22
- S.E. Nartov, E.V. Parkhomenko, E.V. Ekusheva, D.Yu. Karpov**  
TOXIC DESOMORPHINE ENCEPHALOPATHY DUE TO THE USE OF "KROKODIL": CLINICAL AND NEUROIMAGING FEATURES ..... 30

## REVIEWS

- A.S. Golota, T.A. Kamilova, S.V. Makarenko, A.M. Sarana, S.G. Scherbak**  
REHABILITATION DURING THE COVID-19 PANDEMIC ..... 42
- D.K. Veselova, V.V. Belopasov**  
FRAILTY AND SENILE APATHY IN THE EVERYDAY CLINICAL PRACTICE IN THE CONDITIONS OF COVID-19 ..... 66
- V.P. Baklaushev, E.M. Samoilova, V.A. Kalsin, G.M. Yusubalieva**  
AGING AND "REJUVENATION" OF RESIDENT STEM CELLS — A NEW WAY TO ACTIVE LONGEVITY? ..... 79

## CLINICAL CASE

- A.I. Cherepanin, O.V. Pavlova, V.A. Kalsin, M.A. Konoplyannikov, O.N. Kucherova, V.L. Baldin, S.V. Deryabin**  
SUCCESSFUL APPLICATION OF CONDITIONED CULTURE MEDIUM FOR THE TREATMENT OF A CHRONIC WOUND OF AN AMPUTATION STUMP: A CLINICAL CASE ..... 92
- A.P. Prizov, N.V. Zagorodnii, A.A. Nikitin, F.L. Lazko, E.A. Belyak, A.A. Akhpashev, M.F. Lazko**  
EXCESSIVE HYPERCORRECTION AFTER AN OPEN WEDGE HIGH TIBIAL OSTEOTOMY: A CLINICAL CASE. .... 99
- I.I. Ustenko, Ya.B. Kushnir, A.V. Amelin, A.A. Gotovchikov, D.V. Goranchuk, A.N. Kulikov**  
CASE REPORTS: SPONDYLODISCITIS AND EPIDURITIS AFTER SUFFERING COVID-19. .... 107
- A.R. Zinnatullina, G.P. Ishmurzin**  
DIFFICULTIES IN DIAGNOSING PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA IN A MUNICIPAL INTERNAL DISEASE HOSPITAL ..... 118
- S.T. Turuspekova, K.K. Almakhanova, E.S. Nurguzhaev, R.B. Nurzhanova, B.K. Demesinova, T.Zh. Mukasheva, N.V. Stepuk**  
IDIOPATHIC LONGITUDINALLY EXTENSIVE MYELITIS: A BRIEF HISTORICAL EXCURSION (REVIEW) AND OWN CLINICAL OBSERVATION ..... 123

## ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ СТРОЕНИЯ АНАТОМИЧЕСКОГО КОННЕКТОМА ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА ПО ДАННЫМ МР-ТРАКТОГРАФИИ

© И.Л. Губский, И.С. Гумин, М.А. Шорилов, М.М. Берегов, Л.В. Губский, В.Г. Лелюк

Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** Гендерные различия строения головного мозга могут играть важную роль при планировании и анализе нейровизуализационных исследований. Несмотря на то, что большинство лабораторных исследований проводится на животных одного пола, в клинических исследованиях в большинстве своем имеет место смешанный состав исследуемых групп. В связи с этим изучение гендерных различий проводящей системы головного мозга человека является актуальной задачей, а полученные данные помогут в интерпретации результатов других работ, посвященных изучению церебральных трактов. **Цель исследования** — оценка гендерных различий проводящих путей белого вещества головного мозга у здоровых добровольцев. **Методы.** В исследование были включены здоровые добровольцы обоих полов: 21 женщина и 20 мужчин. Всем им выполнялась магнитно-резонансная трактография с последующим построением проводящих путей головного мозга и поиском различий их структуры посредством оценки количественной анизотропии вдоль реконструированных трактов. **Результаты.** Найдены гендерные различия проводящих путей с превалированием показателя количественной анизотропии у женщин в большем количестве трактов, чем у мужчин. Помимо этого, отмечено преобладание данного показателя в отдельных пучках, из которых формируются крупные анатомические тракты, а именно в проводящих путях мозолистого тела, доминантного аркуатного пучка, нижнего лобно-затылочного пучка, нижнего и верхнего продольного пучка справа. **Заключение.** Проводящая система головного мозга отличается у мужчин и женщин, причем не только на уровне крупных анатомических трактов, но также на уровне пучков, из которых они состоят.

**Ключевые слова:** анатомический коннектом; здоровые добровольцы; гендерные различия; МР-трактография.

**Для цитирования:** Губский И.Л., Гумин И.С., Шорилов М.А., Берегов М.М., Губский Л.В., Лелюк В.Г. Гендерные различия строения анатомического коннектома головного мозга человека по данным МР-трактографии. *Клиническая практика*. 2022;13(1):5–13. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract105017>

Поступила 17.02.2022

Принята 18.03.2022

Опубликована 30.03.2022

### ОБОСНОВАНИЕ

Выявление гендерных различий строения головного мозга в свете бурно развивающейся нейронауки с каждым годом приобретает все более важное значение в планировании экспериментов и последующей оценке полученных результатов [1]. Например, для части психиатрических заболеваний показаны клинические и эпидемиологические особенности, связанные с полом [2, 3]. В противовес существующая в психологии гипотеза о гендерной схожести, сформированная в ходе исследований [4], до сих пор является доминирующей, однако часто дополняется данными об определенной вариативности получаемых результатов [5]. При структурном анализе мозга человека продемонстрирована разница не только в объеме

и толщине коры некоторых зон мозга, но также и в размерах крупных проводящих путей белого вещества [6].

Все больше внимания исследователей головного мозга приковано к относительно новому понятию коннектом: так называют полное описание структуры связей в нервной системе организма. На анатомическом уровне коннектом может быть оценен посредством магнитно-резонансной трактографии при построении проводящих путей [7].

В данном исследовании мы оценили гендерную разницу проводящих путей мужчин и женщин во всем объеме головного мозга (за исключением мозжечка) по данным МР-трактографии без первоначального выделения крупных трактов белого вещества. Анатомическую локализацию выявленных

## SEX DIFFERENCES IN THE CONNECTOME OF THE HUMAN BRAIN ACCORDING TO AN MR-TRACTOGRAPHY STUDY

© I.L. Gubskiy, I.S. Gumin, M.A. Shorikov, M.M. Beregov, L.V. Gubsky, V.G. Lelyuk

Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke, Moscow, Russian Federation

**Background:** The gender differences in the brain anatomy play an important role in planning and analysis in a lot of studies of the brain. Despite most animal studies being performed on the animals of only one sex, clinical studies generally enroll both males and females. Keeping this fact in mind, learning the gender differences in the white matter structure is important for those studies which deal with the white matter changes. These differences should be considered on the stages of planning and evaluation of the results. **Aims:** Evaluation of the gender differences in the white matter pathways in healthy subjects. **Methods:** 21 women and 20 men were enrolled in the study. All the subjects underwent MR-tractography, then the anatomic connectome was composed and the differences were evaluated using the tracts quantitative anisotropy (QA) evaluation. **Results:** The gender differences were found in the white matter pathways with the prevalence of quantitative anisotropy in women, observed in a larger number of tracts than in those of men. QA was prevalent in a lot of fasciculi that form major pathways in both groups: corpus callosum, dominant arcuate fasciculus, inferior fronto-occipital, inferior and superior right longitudinal pathways. **Conclusions:** The white matter pathways in males and females are different not only within the major tracts but also for small fasciculi that form tracts.

**Keywords:** connectome; healthy volunteers; sex characteristics; MR-tractography.

**For citation:** Gubskiy IL, Gumin IS, Shorikov MA, Beregov MM, Gubsky LV, Lelyuk VG. Sex Differences in the Connectome of the Human Brain According to an MR-Tractography Study. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(1):5–13. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract105017>

Submitted 17.02.2022

Revised 18.03.2022

Published 30.03.2022

изменений определяли путем наложения специализированного атласа для МР-трактографии.

Использовался показатель количественной анизотропии (quantitative anisotropy, QA), который характеризует различие свойств среды вдоль проводящего пути: чем выше этот показатель, тем более сонаправлены проводящие пути, и наоборот, чем показатель ниже, тем более хаотично их направление в рамках исследуемого объема [8].

**Цель исследования** — оценить гендерные различия проводящих путей белого вещества головного мозга у здоровых добровольцев.

### МЕТОДЫ

#### Дизайн исследования

В исследование были включены здоровые добровольцы ( $n=41$ ), прошедшие предварительный отбор, включающий осмотр врачами-специалистами и проведение ряда инструментальных исследований для исключения общесоматической патологии и патологии центральной нервной системы (ЦНС). Всем испытуемым выполнялась МР-трактография, по результатам которой реконструировали связи внутри белого вещества головного мозга. Затем, согласно половой принадлежности, форми-

ровались две исследуемые группы добровольцев: 21 женщина и 20 мужчин, после чего производилась оценка различий показателя количественной анизотропии (QA) реконструированных проводящих путей головного мозга между исследуемыми группами.

#### Критерии соответствия

На отборочном этапе каждый участник проходил осмотр терапевта, невролога и психиатра (сбор жалоб и анамнеза, терапевтический осмотр, оценка неврологического и психического статуса соответственно) для исключения возможной соматической и психической патологии.

Помимо этого, проводился ряд инструментальных исследований для исключения возможной общесоматической патологии и патологии ЦНС, который состоял из электроэнцефалографии, дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, транскраниального дуплексного сканирования, трансторакальной ЭхоКГ и структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ) с выполнением времяпрелетной МР-ангиографии головного мозга.

**Критерии включения:** возраст от 18 до 80 лет; родной язык — русский; сохранность сознания.

**Критерии невключения:** наличие в анамнезе серьезных заболеваний ЦНС (инсульт, эпилепсия, опухоль, аневризма, внутрочерепные хирургические вмешательства или операции на спинном мозге); беременность; онкологический анамнез; серьезное хирургическое вмешательство или тяжелая травма в последние 12 мес; нарушения сознания и поведения; наличие соматических заболеваний в стадии декомпенсации; наличие психических заболеваний в анамнезе; прием психотропных препаратов на момент осмотра; наличие одного из видов зависимости к психоактивным веществам; противопоказания к проведению МРТ; плохое качество полученного МР-исследования; признаки внутрочерепного микро- и макрокровоизлияния по данным МРТ, а также любая другая патология ЦНС, выявленная по данным исследования.

**Критерии исключения:** отзыв согласия на участие; беременность; отсутствие связи (контроля) с пациентом.

#### Условия проведения

Все исследования проведены на базе ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России на добровольной основе. Материально-финансовое вознаграждение и/или иные поощрения добровольцев отсутствовали.

#### Продолжительность исследования

Набор добровольцев осуществлялся в период с июня по декабрь 2021 года.

#### Описание методики исследования

Все исследования проводились на магнитно-резонансном томографе Discovery MR750w (GE Healthcare, США) с индукцией магнитного поля 3,0 Тл с помощью 32-канальной головной катушки. Для исследования проводящих путей белого вещества головного мозга использовалась диффузионно-взвешенная эхо-планарная импульсная последовательность со следующими параметрами: TE 91,7 мс, TR 10559 мс, 64 диффузионных направления, b-value 1500 с/мм<sup>2</sup>, размер вокселя 2,5×2,5×2,5 мм. Дальнейшая обработка данных производилась в программном пакете DSI-Studio (dsi-studio.labsolver.org).

На этапе первичной обработки данных компенсировался сдвиг вдоль границ мозга, вызванный артефактами магнитной восприимчивости, для этого использовалась дополнительная диффузионно-взвешенная эхо-планарная импульсная последовательность с развернутым на 180° фазокодирующим градиентом (по сравнению с основной

серией). Затем данные реконструировались в нормализованной системе координат MNI (Montreal Neurological Institute) с использованием деформирующейся реконструкции q-пространства (QSDR) [9], показатель diffusion sampling length ratio был равен 1,25, финальное разрешение после реконструкции составило 2×2×2 мм.

Статистический анализ между группами мужчин и женщин для построенных таким образом проводящих путей головного мозга производился с использованием непараметрической корреляции Спирмена, уровень отсечки по T-score был равен 2,5, выбран детерминированный алгоритм отслеживания трактов [10].

Показатель количественной анизотропии использовался с поиском проводящих путей во всем мозге за исключением мозжечка.

Фильтрация полученного массива проводящих путей осуществлялась с использованием атласа на основе данных Human Connectome Project, созданного на 1065 добровольцах [11] в 33 итерациях. Для выделения различий в проводящих путях головного мозга между исследуемыми группами применялась поправка на множественные сравнения (коррекция False Discovery Rate) с уровнем  $p=0,05$ . Минимальная длина реконструированных трактов составляла 10 вокселей (20 мм).

#### Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России, выписка от 17 мая 2021 года.

#### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался, главными факторами служили пропускная способность всех необходимых для отбора исследований, а также равное количество испытуемых в группах.

Анализ данных, в том числе статистический, производился в программном пакете DSI-Studio (dsi-studio.labsolver.org). Использовалась непараметрическая корреляция Спирмена для реконструированных проводящих путей в обеих группах с поправкой на множественные сравнения и уровнем значимости 0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

##### Объекты (участники) исследования

Всего в исследование был включен 41 человек, из них 21 женщина (51,2%) и 20 мужчин (48,8%). Медиана



возраста женщин составила 29 [26; 35] лет, мужчин — 34 [26; 38] года. Большинство испытуемых ( $n=39$ ) были правшами; 1 мужчина и 1 женщина — левшами.

### Основные результаты исследования

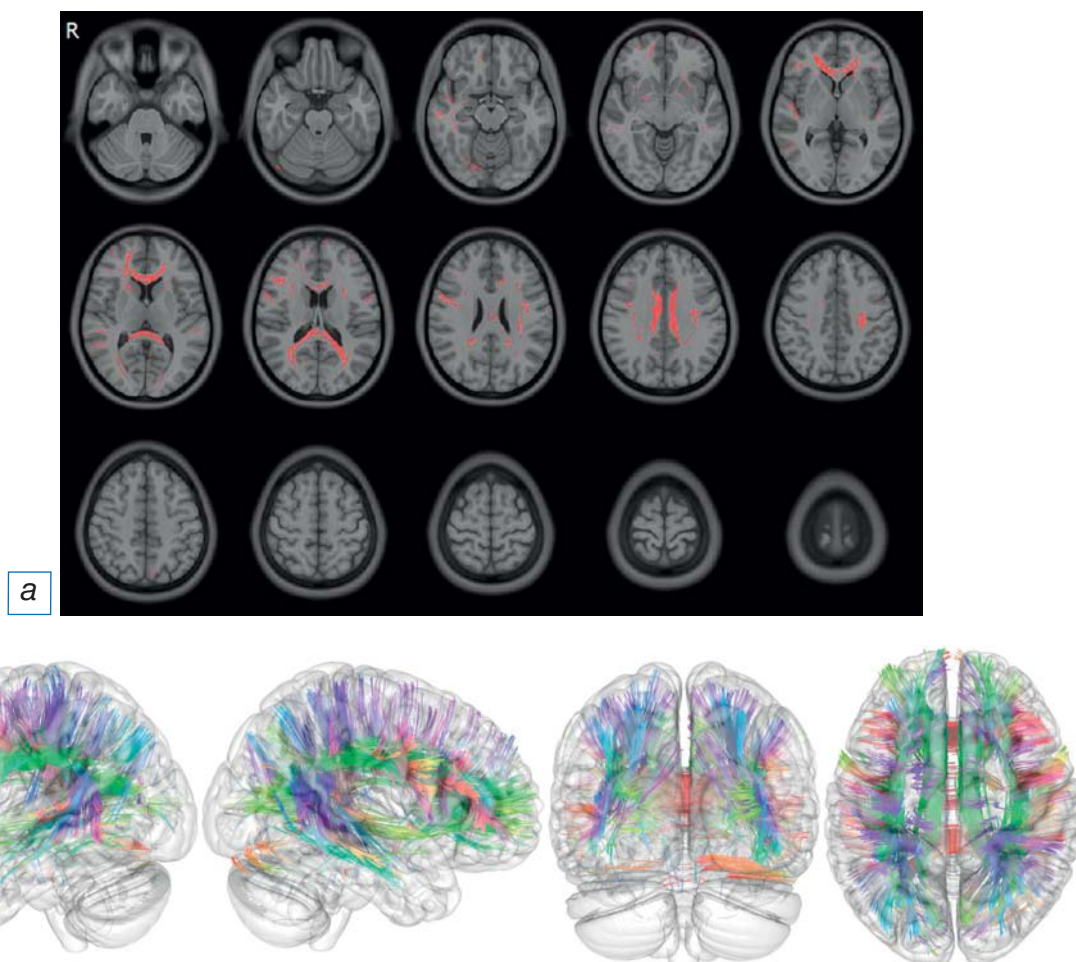
Все данные МР-трактографии реконструировались с использованием алгоритма деформирующейся реконструкции  $q$ -пространства (QSDR), который включал в себя нормализацию данных в пространстве MNI, благодаря чему нивелировалась разница в объеме различных участков мозга у добровольцев. Затем реконструировалась проводящая система белого вещества головного мозга (за исключением мозжечка), и производился анализ QA вдоль каждого реконструированного тракта. Статистическая оценка в исследуемых группах производилась для каждого тракта с поправкой на множественные сравнения. Результаты анализа представлялись в виде реконструкции различным цветом. На рис. 1

представлены тракты с наибольшим показателем QA для мужчин, на рис. 2 — для женщин.

При наложении полученных результатов в одном объеме заметно перекрытие некоторых выявленных проводящих путей белого вещества, в то же время выявляются и различия: результаты представлены на рис. 3.

Визуальная оценка полученных данных затруднена ввиду большого количества реконструированных трактов. В связи с этим дополнительно к визуальному представлению была произведена автоматическая классификация всех выявленных различий согласно трактографическому атласу HCP842 [12] (табл. 1).

Этот анализ показал, что у лиц обоих полов классифицировались схожие проводящие пути головного мозга с преобладающим показателем количественной анизотропии. Для этих трактов, как показано в примере на рис. 4, часть составляющих их пучков обладает наибольшими значениями QA

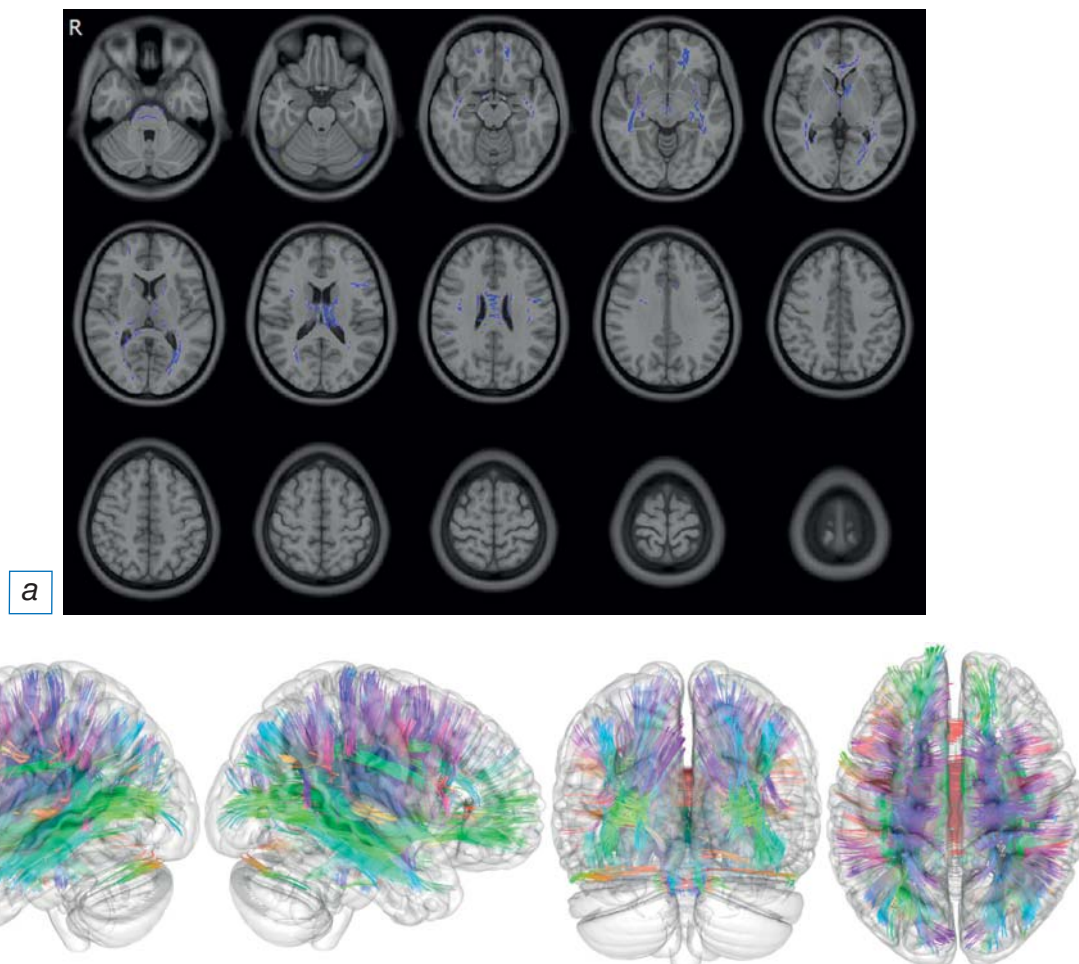


**Рис. 1.** МР-томограммы (а) и трехмерные реконструкции (б) головного мозга мужчин в различных проекциях с отмеченными проводящими путями, обладающими наибольшим показателем количественной анизотропии (QA). Цветом на панели (б) представлено пространственное направление выявленных трактов.

**Fig. 1.** MR tomograms (a) and 3D reconstructions (б) of the brain in various projections with the marked pathways, characterized by a higher index of quantitative anisotropy (QA). The spatial direction of the revealed tracts is highlighted in color in panel (б).

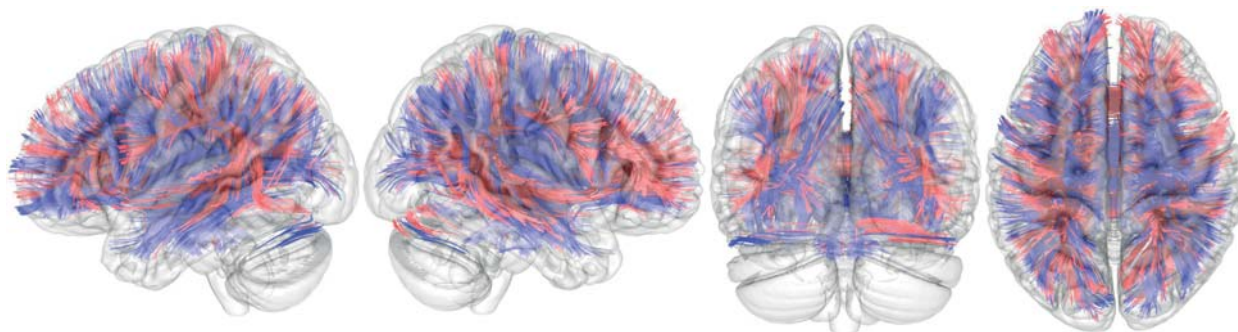
у мужчин, а часть пучков — у женщин. При классификации они были отнесены в один анатомический тракт или его часть. Помимо этого, трактографический атлас HCP842 выделяет различные пучки одного анатомического тракта, что позволяет выявить эту разницу для некоторых из них.

У мужчин преобладали проводящие пути недоминантного аркуатного пучка справа (большинство испытуемых правши), тракты поясной извилины, передние отделы корково-стриарного пути, кортикотектальный путь справа, а также часть верхнего продольного пучка слева и справа.



**Рис. 2.** МР-томограммы (а) и трехмерные реконструкции (б) головного мозга женщин в различных проекциях с отмеченными проводящими путями, обладающими наибольшим показателем количественной анизотропии (QA). Цветом на панели (б) представлено пространственное направление выявленных трактов.

**Fig. 2.** MR tomograms (а) and 3D reconstructions (б) of the brain in various projections with the marked pathways, characterized by a higher index of quantitative anisotropy (QA). The spatial direction of the revealed tracts is highlighted in color in panel (б).



**Рис. 3.** Трехмерные реконструкции головного мозга и проводящих путей с наибольшим значением показателя количественной анизотропии (QA) у мужчин (красный) и женщин (синий).

**Fig. 3.** 3D reconstructions of the brain and pathways with the highest index of quantitative anisotropy (QA), in men (red) and women (blue).

**Проводящие пути, характеризующиеся наибольшим различием показателя QA у мужчин и женщин по данным автоматического расчета / Arrays of tracts obtained as a result of automatic calculation that have a statistically significantly higher QA for groups of men and women**

Мужчины	Женщины
Arcuate Fasciculus L	Arcuate Fasciculus L
Corpus Callosum Body	Corpus Callosum Body
Corpus Callosum Forceps Major	Corpus Callosum Forceps Major
Corpus Callosum Forceps Minor	Corpus Callosum Forceps Minor
Corpus Callosum Tapetum	Corpus Callosum Tapetum
Inferior Fronto Occipital Fasciculus L	Inferior Fronto Occipital Fasciculus L
Inferior Fronto Occipital Fasciculus R	Inferior Fronto Occipital Fasciculus R
Inferior Longitudinal Fasciculus R	Inferior Longitudinal Fasciculus R
Superior Longitudinal Fasciculus2 R	Superior Longitudinal Fasciculus2 R
Arcuate Fasciculus R	Anterior Commissure
Cingulum Frontal Parahippocampal L	Cingulum Parahippocampal Parietal L
Cingulum Frontal Parietal L	Corticopontine Tract Frontal R
Cingulum Frontal Parietal R	Corticopontine Tract Occipital R
Cingulum Rarolfactory L	Corticopontine Tract Parietal L
Cingulum Rarolfactory R	Corticopontine Tract Parietal R
Corticostriatal Tract Anterior L	Corticospinal Tract L
Corticostriatal Tract Anterior R	Corticospinal Tract R
Reticular Tract R	Corticostriatal Tract Posterior L
Superior Longitudinal Fasciculus1 L	Corticostriatal Tract Posterior R
Superior Longitudinal Fasciculus2 L	Corticostriatal Tract Superior L
Superior Longitudinal Fasciculus3 R	Corticostriatal Tract Superior R
	Dentatorubrothalamic Tract L
	Dentatorubrothalamic Tract R
	Extreme Capsule L
	Fornix L
	Fornix R
	Frontal Aslant Tract L
	Inferior Longitudinal Fasciculus L
	Medial Lemniscus R
	Optic Radiation L
	Thalamic Radiation Anterior L
	Thalamic Radiation Anterior R
	Thalamic Radiation Posterior L
	Thalamic Radiation Superior L
	Thalamic Radiation Superior R

У женщин наблюдалось преобладание проводящих путей передней спайки, части тракта поясной извилины в парагиппокампальной области слева, кортикопонтинового пути в лобной и затылочных долях справа, а также кортикопонтинного пути теменной доли с двух сторон, пирамидного тракта с двух сторон, заднего и верхнего отделов корково-стриарного пути, дентаторуброталамического тракта с двух сторон, самой наружной капсулы слева, проводящих путей свода с двух сторон, лобного косоугольного тракта слева, нижнего продольного пучка слева, медиальной петли справа, зрительной лучистости слева, верхнего и переднего таламо-коркового пути и заднего таламо-коркового пути слева.

Помимо этого, в рамках одного анатомического тракта наблюдалось преобладание различных

его пучков у обоих полов: доминантный аркуатный тракт слева (большинство испытуемых правши), проводящих путей мозолистого тела, нижнего лобно-затылочного пучка, нижнего и верхнего продольного пучка справа.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты позволяют предположить существование гендерных различий в строении проводящей системы головного мозга человека. Помимо выявленных различий крупных анатомических трактов, найдена разница пучков, из которых они формируются. Данные различия проявлялись как в классификации пучков с высокими значениями количественной анизотропии для исследуемых групп (различные части одного проводящего пути оказы-

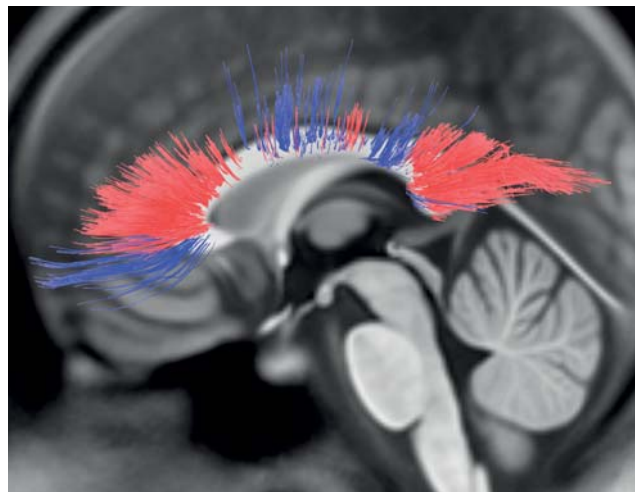
вались характерны для обоих полов), так и в перекрытии результатов при автоматической классификации трактографическим атласом HCP842.

При анализе полученных данных выявлено перекрытие в преобладании показателя количественной анизотропии отдельных пучков тракта в рамках одного анатомического проводящего пути. Если ипсилатерально исключить из полученных данных схожие тракты, то для мужчин отмечалось лишь правостороннее преобладание недоминантного аркуатного пучка, трактов поясной извилины и кортикоретикулярного пути. В то же время для женщин более широко представлено двустороннее преобладание передней спайки, кортикопонтинного пути, пирамидного тракта, дентаторуброталамического тракта, проводящих путей свода, таламо-коркового пути. Помимо этого, у женщин отмечалось ипсилатеральное преобладание самой наружной капсулы слева, лобного косога тракта слева, зрительной лучистости слева и медиальной петли справа.

При исследовании гендерных различий на крупной выборке из 5216 добровольцев S.J. Ritchie и соавт. [6] выявлена разница фракционной анизотропии (FA), которая оказалась у мужчин в пирамидном тракте и слуховой лучистости, у женщин отмечался более выраженный, по сравнению с мужчинами, разброс в значениях фракционной анизотропии пирамидного тракта. Сами авторы отметили возможный вклад «частичного усреднения» при оценке FA, поэтому анализ данных производился по заранее выбранным 22 крупным трактам проводящей системы головного мозга.

В нашем исследовании все проводящие пути головного мозга сначала были реконструированы, а затем классифицированы с использованием трактографического атласа. Помимо этого, мы использовали показатель количественной анизотропии (QA) взамен фракционной анизотропии (FA). Выбранный показатель характеризует анизотропию диффузии молекул воды вдоль выбранного направления (вдоль хода выбранного пучка проводящего пути белого вещества головного мозга), а не всецело в исследуемом вокселе. Благодаря такому подсчету получаемая информация в большей степени относится к исследуемому тракту, а не положению вокселя в веществе головного мозга, тем самым позволяя уменьшить вклад «частичного» усреднения при пересечении проводящих путей [8].

В работе M. Jung и соавт. [13] на выборке из 72 добровольцев были продемонстрированы наибольшие значения фракционной анизотропии (FA)



**Рис. 4.** Трехмерная визуализация проводящих путей мозолистого тела с наибольшим значением показателя количественной анизотропии (QA) у мужчин (красный) и женщин (синий). Показаны тракты, преобладающие для разных полов, проходящие через различные части и пучки мозолистого тела.

**Fig. 4.** 3D visualization of the pathways of the corpus callosum with the highest index of quantitative anisotropy (QA), in men (red) and women (blue). The tracts prevailing for the two sexes, are displayed, which pass through different parts and fascicle of the corpus callosum.

у мужчин в проводящих путях: левом переднем таламо-корковом, правом поясно-угловом, правом пирамидном, височном окончании верхнего продольного с двух сторон, крючковидном с двух сторон и малых щипцах мозолистого тела. В то же время у женщин наблюдалось преобладание радиальной диффузивности (RD) в проводящих путях: левом переднем, таламо-корковом и левом крючковидном. Показатель радиальной диффузивности (RD) является одним из показателей диффузионной тензорной томографии, одним из первых методов трактографии, к которой также относится показатель фракционной анизотропии (FA), ввиду чего RD также подвержен «частичному усреднению».

В исследовании R.A. Капаан и соавт. [14] на выборке из 135 добровольцев были продемонстрированы большие значения фракционной анизотропии (FA) у мужчин в проводящих путях мозжечка и верхнего продольного пучка слева. У женщин большие значения фракционной анизотропии (FA) отмечались в проводящих путях мозжечка. Данные результаты частично совпадают с нашими: у мужчин также было выявлено преобладание количественной анизотропии (QA) верхнего продольного пучка слева, в то время как мозолистое тело продемонстриро-

вало частичное преобладание различных пучков в обеих исследуемых группах. Вероятно, данные результаты связаны с усредненной оценкой авторами. В различных исследованиях фракционной анизотропии (FA) мозолистого тела они показывали преобладание FA у мужчин [15–17], отсутствие разницы [18, 19] или же частичное преобладание в области валика и колена у женщин [20]. Данные результаты еще раз демонстрируют вариабельность отдельных пучков мозолистого тела у мужчин и женщин.

В работе S. Inano и соавт. [21] на выборке из 857 добровольцев при повоксельном анализе была продемонстрирована разница в значениях фракционной анизотропии (FA) в зависимости от возраста и пола. У мужчин преобладали более высокие значения FA в проводящих путях валика мозолистого тела, лучистого венца с двух сторон, заднего бедра внутренней капсулы, ножек мозга, наружной капсулы, верхнего продольного пучка с двух сторон, поясной извилины с двух сторон и средних ножек мозжечка. В то же время у женщин отмечались большие значения FA в столбах свода. В данном исследовании, несмотря на использование фракционной анизотропии и повоксельного анализа (FA оценивалась не вдоль всего тракта, а в определенной анатомической зоне, через которую он проходит), были получены схожие с нашим исследованием результаты: у женщин показатель QA преобладал в проводящих путях свода, у мужчин — в верхнем продольном пучке, преимущественно слева, и в трактах поясной извилины. Частичное преобладание у мужчин показателей FA лишь в части мозолистого тела свидетельствует о гендерной неоднородности данной структуры мозга, а повоксельный анализ, вероятно, не позволил всецело оценить значения данного показателя вдоль всего проводящего пути.

### ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

К ограничениям данного исследования стоит отнести исключение мозжечка из оценки проводящих путей головного мозга ввиду большой вариабельности артефактов магнитной восприимчивости в области задней черепной ямки, что сказывалось на реконструкции трактов в этой области. Второе ограничение данной работы заключается в оценке проводящих путей, длина которых при реконструкции составляла более 10 вокселей (20 мм). Данный порог был выбран для исключения большого количества вариабельных коротких трактов, оценка которых вносит «шум» в результаты ввиду необходимости делать большую поправку на множественные сравнения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбранный подход с использованием современных методов реконструкции данных магнитно-резонансной трактографии и количественной анизотропии как основного показателя позволил выявить большее количество различающихся трактов у мужчин и женщин, чем было описано в сторонних исследованиях. Помимо этого, продемонстрирована разница не только в крупных анатомических трактах, но также составляющих их пучков, что в свою очередь свидетельствует о том, что гендерные различия строения мозга имеют в том числе более тонкую структуру и не всегда могут быть оценены с использованием методов, в основе которых лежит усреднение анатомических структур до относительно крупных единиц.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** *И.Л. Губский* — методология, анализ данных, написание текста статьи; *И.С. Гумин, М.А. Шориков, М.М. Берегов* — проведение исследований, написание текста статьи; *Л.В. Губский* — администрирование, формирование финального текста статьи; *В.Г. Лелюк* — администрирование, общее планирование, формирование финального 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.** *I.L. Gubskiy* — methodological support, analysis of literature, manuscript writing; *I.S. Gumin, M.A. Shorikov, M.M. Beregov* — research, manuscript writing; *L.V. Gubsky* — editing the manuscript; *V.G. Lelyuk* — methodological support, editing 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 to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках научной тематики Центра.

**Funding source.** The study was carried out within the framework of the scientific topics of the Center.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cahill L. Why sex matters for neuroscience. *Nature Rev Neuroscience*. 2006;7(6):477–484. doi: 10.1038/nrn1909
- Rutter M, Caspi A, Moffitt TE. Using sex differences in psychopathology to study causal mechanisms: Unifying issues and research strategies. *J Child Psychology Psychiatry Allied Disciplines*. 2003;44(8):1092–1115. doi: 10.1111/1469-7610.00194
- Mazure CM, Swendsen J. Sex differences in Alzheimer's disease and other dementias. *Lancet Neurol*. 2016;15(5):451–452. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00067-3
- Hyde JS. Gender similarities and differences. *Annual Rev Psychol*. 2014;65:373–398. doi: 10.1146/annurev-psych-010213-115057
- Archer J. Sex differences in aggression in real-world settings: A meta-analytic review. *Rev General Psychol*. 2004;8(4):291–322. doi: 10.1037/1089-2680.8.4.291
- Ritchie SJ, Cox SR, Shen X, et al. Sex differences in the adult human brain: Evidence from 5216 UK biobank participants. *Cereb Cortex*. 2018;28(8):2959–2975. doi: 10.1093/cercor/bhy109
- Van den Heuvel MP, de Reus MA, Barrett LF, et al. Comparison of diffusion tractography and tract-tracing measures of connectivity strength in rhesus macaque connectome. *Hum Brain Mapp*. 2015;36(8):3064–3075. doi: 10.1002/hbm.22828
- Yeh FC, Wedeen VJ, Tseng WY. Generalized q-sampling imaging. *IEEE Trans Med Imaging*. 2010;29(9):1626–1635. doi: 10.1109/TMI.2010.2045126
- Yeh FC, Tseng WY. NTU-90: A high angular resolution brain atlas constructed by q-space diffeomorphic reconstruction. *Neuroimage*. 2011;58(1):91–99. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.06.021
- Yeh FC, Verstynen TD, Wang Y, et al. Deterministic diffusion fiber tracking improved by quantitative anisotropy. *PLoS One*. 2013;8(11):e80713. doi: 10.1371/journal.pone.0080713
- Yeh FC, Panesar S, Barrios J, et al. Automatic Removal of False Connections in Diffusion MRI Tractography Using Topology-Informed Pruning (TIP). *Neurotherapeutics*. 2019;16(1):52–58. doi: 10.1007/s13311-018-0663-y
- Yeh FC, Panesar S, Fernandes D, et al. Population-averaged atlas of the macroscale human structural connectome and its network topology. *Neuroimage*. 2018;178:57–68. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.05.027
- Jung M, Mody M, Fujioka T, et al. Sex differences in white matter pathways related to language ability. *Front Neurosci*. 2019;13:898. doi: 10.3389/fnins.2019.00898
- Kanaan RA, Allin M, Picchioni M, et al. Gender differences in white matter microstructure. *PLoS One*. 2012;7(6):e38272. doi: 10.1371/journal.pone.0038272
- Westerhausen R, Walter C, Kreude F, et al. The influence of handedness and gender on the microstructure of the human corpus callosum: A diffusion-tensor magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*. 2003;351(2):99–102. doi: 10.1016/j.neulet.2003.07.011
- Shin YW, Kim DJ, Ha TH, et al. Sex differences in the human corpus callosum: Diffusion tensor imaging study. *Neuroreport*. 2005;16(8):795–798. doi: 10.1097/00001756-200505310-00003
- Menzler K, Belke M, Wehrmann E, et al. Men and women are different: Diffusion tensor imaging reveals sexual dimorphism in the microstructure of the thalamus, corpus callosum and cingulum. *Neuroimage*. 2011;54(4):2557–2562. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.11.029
- Lee CE, Danielian LE, Thomasson D, Baker EH. Normal regional fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient of the brain measured on a 3T MR scanner. *Neuroradiology*. 2009;51(1):3–9. doi: 10.1007/s00234-008-0441-3
- Wu YC, Field AS, Whalen PJ, Alexander AL. Age- and gender-related changes in the normal human brain using hybrid diffusion imaging (HYDI). *Neuroimage*. 2011;54(3):1840–1853. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.067
- Oh JS, Song IC, Lee JS, et al. Tractography-guided statistics (TGIS) in diffusion tensor imaging for the detection of gender difference of fiber integrity in the midsagittal and parasagittal corpora callosa. *Neuroimage*. 2007;36(3):606–616. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.03.020
- Inano S, Takao H, Hayashi N, et al. Effects of age and gender on white matter integrity. *Am J Neuroradiol*. 2011;32(11):2103–2109. doi: 10.3174/ajnr.A2785

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Губский Илья Леонидович**, к.м.н.,  
адрес: Российская Федерация, 117513,  
Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10;  
e-mail: gubskiy.ilya@gmail.com; eLibrary SPIN: 9181-3091;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1726-6801>

Соавторы:

**Гумин Иван Сергеевич**;  
e-mail: ivangumin@mail.ru; eLibrary SPIN: 3454-2665;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2360-3261>

**Шориков Максим Андреевич**;  
e-mail: mshorikov@gmail.com; eLibrary SPIN: 1393-1437;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3813-5608>

**Берегов Михаил Михайлович**;  
e-mail: mik.beregov@gmail.com; eLibrary SPIN: 2559-0307;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1899-8131>

**Губский Леонид Васильевич**, д.м.н., профессор;  
e-mail: gubskii@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7423-1229>

**Лелюк Владимир Геннадьевич**, д.м.н., профессор;  
e-mail: V.G.Lelyuk@gmail.com; eLibrary SPIN: 1066-9840;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9690-8325>

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Ilya L. Gubskiy**, MD, PhD;  
address: 117342, Moscow,  
Ostrovityanova Street, 1, Building 10, Russia;  
e-mail: gubskiy.ilya@gmail.com; eLibrary SPIN: 9181-3091;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1726-6801>

Co-authors:

**Ivan S. Gumin**, MD;  
e-mail: ivangumin@mail.ru; eLibrary SPIN: 3454-2665;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2360-3261>

**Maxim A. Shorikov**, MD;  
e-mail: mshorikov@gmail.com; eLibrary SPIN: 1393-1437;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3813-5608>

**Mikhail M. Beregov**, MD;  
e-mail: mik.beregov@gmail.com; eLibrary SPIN: 2559-0307;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1899-8131>

**Leonid V. Gubskiy**, MD, PhD, Professor;  
e-mail: gubskii@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7423-1229>

**Vladimir G. Lelyuk**, MD, PhD, Professor;  
e-mail: V.G.Lelyuk@gmail.com; eLibrary SPIN: 1066-9840;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9690-8325>

## ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ В ОЦЕНКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

© Л.А. Некрасова<sup>1</sup>, М. Джайн<sup>2</sup>, Н.С. Губенко<sup>2</sup>, А.А. Будко<sup>2</sup>, Л.М. Самоходская<sup>2</sup>, Я.А. Орлова<sup>2</sup>, А.А. Камалов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Специализированный научно-учебный центр Новосибирского государственного университета, Новосибирск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** С-реактивный белок (СРБ) является ключевым лабораторным биомаркером системного воспаления и индикатором необходимости противовоспалительной терапии у пациентов с COVID-19. Однако доступность биохимических анализаторов для определения уровня СРБ ограничена в удаленных от региональных центров медицинских учреждениях. **Цель исследования** — разработка подхода к прогнозированию воспалительного статуса пациентов с COVID-19 на основании показателей общего анализа крови. **Методы.** В ретроспективное исследование включены 423 пациента (мужчин 54,6%; женщин 45,4%; средний возраст 59,1 года), проходивших стационарное лечение на базе МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова в период с 21 апреля по 13 июня 2020 г. с диагнозом COVID-19. Всем пациентам были выполнены общий и биохимический анализы крови, компьютерная томография (КТ) легких. **Результаты.** На основе данных общего анализа крови была разработана модель качественной оценки системного воспаления, соответствующего уровню СРБ >60 мг/л. В нее вошли скорость оседания эритроцитов и отношение нейтрофилов к лимфоцитам. В соответствии с результатами ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic) разработанная модель характеризовалась чувствительностью 70,2%, специфичностью 74,6%, а площадь под ROC-кривой составила 0,781. В ходе сравнения ключевых клинических показателей тяжести течения COVID-19, таких как срок госпитализации и степень поражения легких по данным КТ при поступлении и выписке, были обнаружены статистически значимые отличия между группами с уровнями СРБ ≤60 мг/л и >60 мг/л, определенными при рутинном лабораторном анализе, по всем названным параметрам ( $p < 0,05$ ). Данные отличия оставались значимыми и при использовании разработанной модели прогнозирования уровня СРБ, демонстрируя взаимозаменяемость двух подходов к оценке уровня системной воспалительной реакции при решении клинических задач. **Заключение.** Предложенная в данной работе модель прогнозирования воспалительного статуса на основе данных общего анализа крови может быть использована для выбора оптимальной тактики лечения пациентов с COVID-19 при отсутствии биохимического анализатора крови.

**Ключевые слова:** COVID-19; С-реактивный белок; общий анализ крови; отношение нейтрофилов к лимфоцитам; скорость оседания эритроцитов.

**Для цитирования:** Некрасова Л.А., Джайн М., Губенко Н.С., Будко А.А., Самоходская Л.М., Орлова Я.А., Камалов А.А. Возможность использования показателей клинического анализа крови в оценке воспалительного статуса пациентов с COVID-19. *Клиническая практика*. 2022;13(1):14–21. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract80111>

Поступила 15.09.2021

Принята 13.12.2021

Опубликована 10.02.2022

### ОБОСНОВАНИЕ

В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила коронавирусной инфекции (англ. COronaVirus Disease 2019, COVID-19) статус пандемии [1]. На сегодняшний

день по всему миру число зарегистрированных случаев превышает 500 млн, а число смертей от COVID-19 составляет более 6 млн, при этом Россия занимает 4-е место среди всех стран по заболеваемости [2].

## POSSIBILITY OF BLOOD TEST PARAMETERS USAGE IN THE EVALUATION OF COVID-19 PATIENTS' INFLAMMATORY STATUS

© L.A. Nekrasova<sup>1</sup>, M. Jain<sup>2</sup>, N.S. Gubenko<sup>2</sup>, A.A. Budko<sup>2</sup>, L.M. Samokhodskaya<sup>2</sup>, I.A. Orlova<sup>2</sup>, A.A. Kamalov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Specialized Research and Educational Center of Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

**Background:** C-reactive protein (CRP) is a key laboratory biomarker for anti-inflammatory treatment initiation. Unfortunately, biochemical blood analyzers are not always easily accessible in medical institutions located far from major regional health facilities. **Aim:** To develop an approach for inflammatory status estimation based on blood test results in patients with COVID-19 in cases with limited laboratory equipment availability. **Methods:** The present retrospective study included 423 patients (male 54.6%; female 45.4%; mean age 59.1 years) receiving hospital treatment due to COVID-19 in Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University from April 21st to June 13th 2020. All patients donated blood for full biochemistry and hematology testing and underwent chest computer tomography (CT). **Results:** CRP levels (>60 mg/L) qualitative estimation model was developed based on hematologic test results. It included erythrocyte sedimentation rate and neutrophils to lymphocytes ratio. According to the results of Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis present model was characterized by sensitivity of 70.2%, specificity of 74.6%, and area under the ROC-curve of 0.781. Comparison of key clinical parameters reflecting COVID-19 severity, such as length of hospitalization, lung damage at CT (hospital admission and discharge), revealed statistically significant difference between groups with routinely measured CRP levels  $\leq 60$  mg/L and  $> 60$  mg/L for all the above-mentioned parameters ( $p < 0.05$ ). These differences remained significant when measured CRP levels were substituted with estimated CRP values, indicating interchangeability of these approaches to CRP levels determination, regarding clinically important parameters. **Conclusions:** Presented model for inflammatory status estimation based on hematologic test results might be used to overcome clinical challenges in cases with limited laboratory equipment availability.

**Keywords:** COVID-19; C-reactive protein; hematologic tests; erythrocyte sedimentation; neutrophils; lymphocytes.

**For citation:** Nekrasova LA, Jain M, Gubenko NS, Budko AA, Samokhodskaya LM, Orlova IA, Kamalov AA. Possibility of Blood Test Parameters Usage in the Evaluation of COVID-19 Patients' Inflammatory Status. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(1):14–21. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract80111>

Submitted 15.09.2021

Revised 13.12.2021

Published 10.02.2022

Еще в первые месяцы пандемии было продемонстрировано, что у пациентов с наиболее тяжелым течением заболевания наблюдаются нарушения в регуляции иммунного ответа [3]. Вскоре было установлено, что смертность при COVID-19 ассоциирована с индуцируемой вирусом повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов (так называемый цитокиновый шторм), что приводит к острому респираторному дистресс-синдрому и распространенному поражению тканей организма с последующим развитием полиорганной недостаточности [4]. Следовательно, лабораторный анализ биомаркеров воспаления занимает важнейшее место в ведении пациентов с COVID-19.

Наиболее изученными показателями воспалительной реакции являются параметры общего анализа крови и уровень С-реактивного белка (СРБ) [5, 6]. Но именно уровень СРБ, согласно Временным российским рекомендациям по лечению новой коронавирусной инфекции [7], выбран ключевым лабораторным биомаркером-индикатором начала противовоспалительной терапии. При этом доступность биохимических анализаторов для определения уровня СРБ, в отличие от оборудования для проведения общего анализа крови, ограничена в удаленных от региональных центров медицинских учреждениях.

**Цель исследования** — разработка подхода к прогнозированию воспалительного статуса паци-



ентов с COVID-19 на основании показателей общего анализа крови.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Ретроспективное.

### Условия проведения

В исследование включены пациенты, проходившие стационарное лечение на базе МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова в период с 21 апреля по 13 июня 2020 г. с диагнозом COVID-19.

Диагноз COVID-19 подтверждали путем взятия мазка из ротоглотки с последующим анализом методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2.

### Описание медицинского вмешательства

Анализ уровня биохимических показателей крови проводился с использованием автоматического биохимического анализатора AU480 (Beckman Coulter, Германия). Общий анализ крови выполнялся при помощи гематологического анализатора XN 2000 (Sysmex Corporation, Япония).

Компьютерная томография (КТ) легких и органов грудной клетки проводилась на 32-разрядном компьютерном томографе Somatom Score (Siemens, Германия) при толщине среза 1 мм в соответствии с описанной ранее методикой [8]. КТ выполнялась при поступлении и выписке пациента. Для обработки данных КТ использовалась платформа Syngo.via (Siemens, Германия). Анализ инфильтративных изменений в легких проводился при помощи программного обеспечения Мультитокс (Гаммамед, Россия) и Botkin.AI (Интерлоджик, Россия).

### Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова (протокол № 1/21 от 25.01.2021).

### Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ GraphPad Prism (GraphPad Software, США). Для оценки нормальности распределения данных использовали тест Колмогорова–Смирнова. Так как распределение данных, вошедших в анализ, было отличным от нормального, то их представляли в виде медианы (Q2) и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Для сравнения

двух несвязанных выборок применяли тест Манна–Уитни, для сравнения связанных — тест Вилкоксона. Корреляционный анализ выполняли с использованием метода Спирмена. Для построения предсказательных моделей применяли линейный регрессионный анализ. Определение порогового значения расчетного коэффициента предсказательной модели проводили при помощи ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic). Результаты статистической обработки признавали значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

В исследование включены 423 пациента с подтвержденным с помощью ПЦР на РНК SARS-CoV-2 диагнозом COVID-19.

Возраст пациентов колебался от 24 до 98 лет и в среднем составил 59,1 года. Индекс массы тела пациентов колебался от 20,3 до 42,2 кг/м<sup>2</sup> и в среднем составил 29,0 кг/м<sup>2</sup>. Распределение пациентов по полу было следующим: мужчин — 231 (54,6%), женщин — 192 (45,4%). Средняя длительность госпитализации составила 11,9±6,6 дней.

### Основные результаты исследования

Для того чтобы определить показатели общего анализа крови, которые могли бы стать кандидатами для построения модели прогнозирования уровня СРБ, был применен корреляционный анализ. Параметры, статистически значимо связанные с уровнем СРБ, представлены в табл. 1.

Многие показатели общего анализа крови продемонстрировали статистически значимую корреляцию, однако в большинстве случаев ее сила была довольно низкой (коэффициент корреляции не превышал ±0,2). Лишь уровень нейтрофилов, соотношение уровней нейтрофилов и лимфоцитов (Н/Л) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) оказались связаны с уровнем СРБ умеренной силой (коэффициенты корреляции 0,375; 0,454 и 0,434 соответственно).

В связи с тем, что пороговым значением для начала противовоспалительной терапии при COVID-19 является уровень СРБ >60 мг/л [7], разрабатываемая предсказательная модель будет предназначена для того, чтобы отнести пациента к группе «СРБ ≤60 мг/л» или «СРБ >60 мг/л», нежели чем для предсказания абсолютного уровня СРБ. В соответствии с результатами ROC-анализа параметры общего анализа крови, количество

Таблица 1 / Table 1

Связь параметров общего анализа крови с уровнем С-реактивного белка у пациентов с COVID-19 /  
Correlation of hematologic blood test parameters with C-reactive protein levels in patients with COVID-19

Показатели общего анализа крови	Связь с СРБ	
	r*	p
Лейкоциты (WBC)	0,165	<0,001
Эритроциты (RBC)	-0,128	0,009
Гемоглобин (HGB)	-0,167	<0,001
Гематокрит (HCT)	-0,155	0,001
Ширина распределения эритроцитов (RDW-CV)	0,113	0,021
Ширина распределения эритроцитов (RDW-SD)	0,131	0,007
Нейтрофилы (NEUT)**	<b>0,375</b>	<b>&lt;0,001</b>
Соотношение уровней нейтрофилов и лимфоцитов (N/L)**	<b>0,454</b>	<b>&lt;0,001</b>
Моноциты (MON)	-0,130	0,008
Эозинофилы (EO)	-0,161	<0,001
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)**	<b>0,434</b>	<b>&lt;0,001</b>

**Примечание.** \* Коэффициент корреляции Спирмена; \*\* показатели общего анализа крови, продемонстрировавшие умеренную корреляционную связь с уровнем СРБ. СРБ — С-реактивный белок.

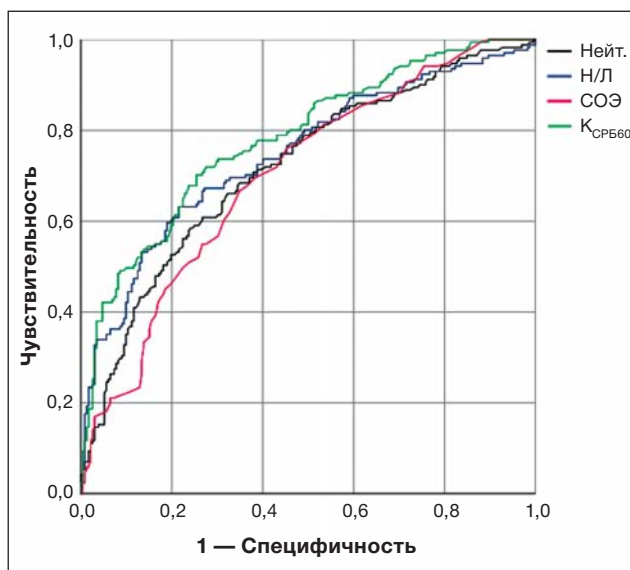
**Note:** \* Spearman correlation coefficient; \*\* hematologic blood test parameters demonstrated moderate power of correlation with C-reactive protein levels. СРБ — C-reactive protein.

нейтрофилов, Н/Л и СОЭ по отдельности характеризовались низкой дискриминативной способностью в отношении порогового уровня СРБ 60 мг/л: площади под ROC-кривой — 0,718; 0,746 и 0,700 соответственно (рис. 1). Было принято решение об использовании линейного регрессионного анализа для расчета коэффициента превышения уровня СРБ 60 мг/л ( $K_{\text{СРБ}60}$ ). В результате была получена следующая расчетная формула (параметр «количество нейтрофилов» был исключен, так как он не вносит вклада в повышение точности модели):

$$K_{\text{СРБ}60} = 0,007 \times \text{СОЭ} + 0,046 \times \text{Н/Л}.$$

ROC-анализ продемонстрировал, что при пороговом значении  $K_{\text{СРБ}60}$  0,369 чувствительность модели составляет 70,2%, специфичность — 74,6%, а площадь под ROC-кривой — 0,781. Таким образом, разработанная комбинированная предсказательная модель существенно превосходила использование параметров общего анализа крови поодиночке.

Для подтверждения клинической пригодности разработанной предсказательной модели было проведено сравнение ряда показателей тяжести

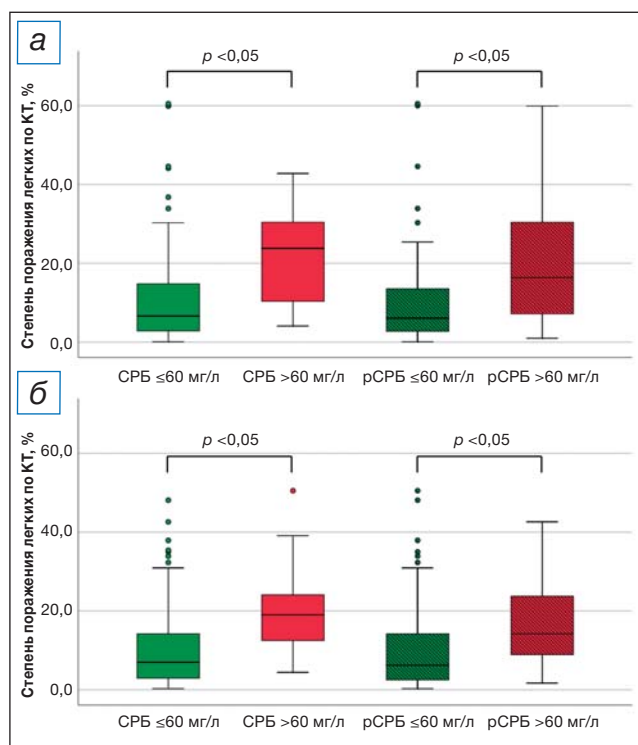


**Рис. 1.** ROC-кривая для предсказания уровня С-реактивного белка более 60 мг/л.

**Примечание.** Нейт. — нейтрофилы; Н/Л — соотношение уровней нейтрофилов и лимфоцитов; СОЭ — скорость оседания эритроцитов;  $K_{\text{СРБ}60}$  — коэффициент превышения уровня С-реактивного белка 60 мг/л.

**Fig. 1.** ROC-curve for the prediction of C-reactive protein levels more than 60 mg/L.

**Note:** Нейт. — neutrophils; Н/Л — ratio of neutrophil and lymphocyte levels; СОЭ — erythrocyte sedimentation rate;  $K_{\text{СРБ}60}$  — coefficient of excess of C-reactive protein level 60 mg/l.



**Рис. 2.** Степень поражения легких по данным компьютерной томографии в зависимости от уровня С-реактивного белка: а — данные, полученные при госпитализации; б — данные, полученные при выписке.

**Примечание.** КТ — компьютерная томография; СРБ — С-реактивный белок (лабораторный анализ); рСРБ — С-реактивный белок (расчет по разработанной модели).

**Fig. 2.** Lung damage according to the results of computer tomography depending on C-reactive protein levels: а — data acquired at hospital admission; б — data acquired at hospital discharge.

**Note:** КТ — computed tomography; СРБ — C-reactive protein (laboratory analysis); рСРБ — C-reactive protein (calculation according to the developed model).

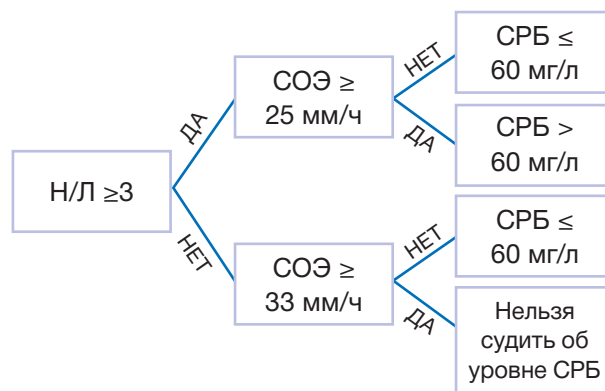
заболевания с использованием данных лабораторного анализа уровня СРБ и расчетных (рСРБ). Так, степень поражения легких (%) по данным КТ при поступлении в стационар статистически значимо не различалась между группами «СРБ >60 мг/л» и «рСРБ >60 мг/л» [23,8 (9,6; 31,6) против 22,6 (7,4; 32,8);  $p > 0,05$ ], как и между группами «СРБ ≤60 мг/л» и «рСРБ ≤60 мг/л» [7,7 (3,2; 17,6) против 7,6 (2,8; 14,3),  $p > 0,05$ ] (рис. 2, а). Это справедливо и для степени поражения легких (%) по данным КТ при выписке из стационара [19,0 (10,8; 24,1) против 14,2 (8,8; 24,1);  $p > 0,05$ ] и [7,0 (2,5; 14,6) против 6,6 (3,3; 17,5),  $p > 0,05$ ] соответственно (рис. 2, б). Стоит отметить, что в обоих случаях в группах с существенно повышенным значением СРБ (>60 мг/л) наблюдалась статистически значимо более вы-

сокая степень поражения легких, чем в группах с менее повышенным уровнем СРБ (≤60 мг/л) ( $p < 0,05$ ).

Длительность госпитализации также значимо не отличалась при использовании разработанной модели предсказания уровня СРБ. Так, в группе «СРБ >60 мг/л» срок госпитализации составил 13 (11; 15) дней против 12 (10; 14) в группе «рСРБ >60 мг/л» ( $p > 0,05$ ), а в группе «СРБ ≤60 мг/л» — 9 (7; 12) дней против 10 (7; 12) в группе «рСРБ ≤60 мг/л» ( $p > 0,05$ ). Вновь при существенном повышении уровня СРБ, определенного обоими методами, наблюдалось статистически значимое удлинение срока госпитализации ( $p < 0,05$ ).

Среди пациентов, которым потребовалась искусственная вентиляция легких, были лишь лица, принадлежащие одновременно к группам «СРБ >60 мг/л» и «рСРБ >60 мг/л». Таким образом, данный параметр не отличался при использовании расчетного уровня.

На основании данных, полученных в ходе ROC-анализа и регрессионного анализа, был разработан последовательный алгоритм качественной оценки уровня СРБ по параметрам Н/Л и СОЭ, вошедшим в обсужденную ранее предсказательную модель (рис. 3). Данный упрощенный алгоритм наиболее пригоден для выделения группы с высоким уровнем СРБ. Однако при определенных условиях (низкое значение Н/Л и высокое значение СОЭ) он не позволяет верно судить об уровне



**Рис. 3.** Последовательный алгоритм качественной оценки уровня С-реактивного белка.

**Примечание.** СРБ — С-реактивный белок; Н/Л — соотношение уровней нейтрофилов и лимфоцитов; СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

**Fig. 3.** Step-by-step algorithm for C-reactive protein level estimation.

**Note:** СРБ — C-reactive protein; Н/Л — ratio of neutrophil and lymphocyte levels; СОЭ — erythrocyte sedimentation rate.

СРБ. В нашей выборке таких случаев оказалось около 12%.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Как было сказано ранее, воспалительный ответ организма является определяющим фактором течения COVID-19 [9, 10]. S. Wan и соавт. [11] продемонстрировали, что цитокиновый шторм ответственен за наиболее тяжелые осложнения и смертность от данного заболевания. Так, благодаря подобным ранним работам, изучающим роль избыточного воспалительного ответа, контроль воспалительных факторов был включен еще в 5-е издание государственных рекомендаций по профилактике и контролю COVID-19 Китайской Народной Республики [12].

За полтора года всестороннего изучения связанных с воспалением биомаркеров крови при COVID-19 был определен ряд наиболее информативных показателей: количество лимфоцитов и нейтрофилов, нейтрофилов и лимфоцитов, СОЭ, СРБ, прокальцитонин, интерлейкин-6, D-димер, тропонин, креатинкиназа, аспартатаминотрансфераза [3, 11, 13–17]. В настоящее время ведется также активный поиск новых перспективных биомаркеров течения COVID-19. Так, было продемонстрировано, что высокий уровень гомоцистеина связан с большей степенью поражения легких по данным КТ [18]. Особое внимание стоит уделить биомаркерам, связанным с активностью ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), ведь известно, что именно АПФ2 является мишенью на поверхности клеток человека для связывания S-белка SARS-CoV-2 [19, 20]. Многообещающими молекулами являются ангиотензин II, ангиотензин (1-7), ангиотензин (1-9) и аламандин, однако на данный момент данных об их клинической значимости недостаточно [17].

К сожалению, далеко не все из вышеперечисленных биомаркеров являются широкодоступными для рутинного лабораторного определения. В данной работе представлена модель, позволяющая на основе результатов общего анализа крови качественно оценить уровень СРБ — одного из наиболее ценных, с клинической точки зрения, биомаркеров, крайне необходимого для выбора оптимальной тактики терапии при COVID-19. Было продемонстрировано, что оценка воспалительного статуса с применением расчетного показателя СРБ для предсказания клинического течения новой коронавирусной инфекции у госпитализиро-

ванных больных значимо не отличается от данных, полученных с использованием лабораторно измеренного показателя. В нашей когорте у пациентов с уровнем СРБ >60 мг/л (определенным как в ходе лабораторного анализа, так и при помощи разработанной модели) наблюдалось статистически значимое повышение степени поражения легких по данным КТ и увеличение срока госпитализации, что согласуется с данными ряда аналогичных исследований [5, 21–23].

Помимо модели для качественного определения уровня СРБ на основе показателей общего анализа крови, в данной работе представлен альтернативный последовательный алгоритм, применение которого не требует проведения каких-либо математических манипуляций. Данный алгоритм может оказаться более привлекательным для рутинного использования медицинским персоналом ввиду простоты его применения. Однако тот факт, что его применение невозможно у 12% пациентов, указывает на то, что использование нашей расчетной модели с порогом  $K_{\text{СРБ60}} 0,369$  является более предпочтительным.

### Ограничения исследования

Представленная модель предсказания уровня СРБ требует валидации для непосредственного выбора тактики терапии пациентов с COVID-19. Параметры общего анализа крови, вошедшие в представленную модель, могут варьировать в зависимости от ряда факторов, таких как пол, возраст, нарушения метаболизма и др. Вклад данных факторов не был изучен в представленной работе. Кроме того, в будущих исследованиях стоит провести сравнение с приборными и/или бесприборными методами лабораторной диагностики известных маркеров начала цитокинового шторма.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расчетный и измеренный показатели СРБ являются в значительной степени взаимозаменяемыми при решении определенных клинических задач. Разработанная нами модель качественной оценки воспалительного статуса на основе результатов общего анализа крови может помочь врачу выбрать оптимальную тактику ведения пациента с COVID-19 в условиях ограниченного лабораторного потенциала.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** А.А. Камалов, Я.А. Орлова — концепция и дизайн исследования; Л.А. Некрасова,

М. Джайн — написание текста; А.А. Будко, Н.С. Губенко, Л.А. Некрасова — сбор и обработка материалов; Л.А. Некрасова, А.А. Будко — статистический анализ данных; Л.М. Самоходская — редактирование. 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).

**Authors contribution.** A.A. Kamalov, I.A. Orlova — concept and design of the study; L.A. Nekrasova, M. Jain — writing; A.A. Budko, N.S. Gubenko, L.A. Nekrasova — collection and processing of the material; L.A. Nekrasova, A.A. Budko — statistical data analysis; L.M. Samokhodskaya — editing. 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 в рамках Государственного задания МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова с использованием оборудования, приобретенного за счет средств Программы развития МГУ имени М.В. Ломоносова.

**Funding source.** This study was carried out as a part of State Assignment of Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University using the equipment obtained within Development program of Lomonosov Moscow State University.

**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. Who.int [Internet]. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 [updated 2021, August 14; cited 2021, August 14]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
2. Worldometers.info [Internet]. American Library Association. COVID-19 Coronavirus Pandemic [updated 2021, August 14; cited 2021, August 14]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
3. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
4. Ragab D, Eldin HS, Taeimah M, et al. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front Immunol*. 2020;11:1446. doi: 10.3389/fimmu.2020.01446
5. Sahu BR, Kampa RK, Padhi A, Panda AK. C-reactive protein: a promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. *Clin Chim Acta*. 2020;509:91–94. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.013
6. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106504. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106504
7. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020). Минздрав России; 2020.
8. Mareev VY, Orlova YA, Pavlikova EP, et al. Steroid pulse-therapy in patients with coronavirus Pneumonia (COVID-19), systemic inflammation and Risk of venous thrombosis and thromboembolism (WAYFARER Study) [In English, Russian]. *Kardiologiia*. 2020;60(6):15–29. doi: 10.18087/cardio.2020.6.N1226
9. Yang P, Ding Y, Xu Z, et al. Epidemiological and clinical features of COVID-19 patients with and without pneumonia in Beijing, China. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.28.20028068
10. Zumla A, Hui DS, Azhar EI, et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet*. 2020;395:e35. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30305-6
11. Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.10.20021832
12. Nhc.gov.cn [Internet]. Disease Control and Prevention Bureau of China. Interpretation of New Coronavirus Pneumonia Prevention and Control Plan (Fifth Edition) [updated 2021, August 14; cited 2021, August 14]. Available from: <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3578/202002/dc7f3a7326e249c0bad0155960094b0b.shtml>.
13. Henry BM, de Oliveira MH, Benoit S, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1021–1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369
14. Xia W, Shao J, Guo Y, et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Pediatric Pulmonology*. 2020;55:1169–1174. doi: 10.1002/ppul.24718
15. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
16. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
17. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(6):389–399. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685
18. Yang Z, Shi J, He Z, et al. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Aging*. 2020;12(7):6037–6048. doi: 10.18632/aging.102999
19. Lu J, Sun PD. High affinity binding of SARS-CoV-2 spike protein enhances ACE2 carboxypeptidase activity. *J Biol Chem*. 2020;295(52):18579. doi: 10.1074/jbc.ra120.015303
20. Khanna K, Raymond W, Charbit AR, et al. Binding of SARS-CoV-2 spike protein to ACE2 is disabled by thiol-based drugs; evidence from in vitro SARS-CoV-2 infection studies. *BioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.12.08.415505
21. Smilowitz NR, Kunichoff D, Farshick M, et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J*. 2021;42(23):2270–2279. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1103
22. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect*. 2020;50(4):332–334. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.007
23. Tan C, Huang Y, Shi F, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virology*. 2020;92(7):856–862. doi: 10.1002/jmv.25871

**ОБ АВТОРАХ**

Автор, ответственный за переписку:

**Джайн Марк,**

адрес: Российская Федерация, 119234, Москва,  
Ломоносовский пр-кт, д. 27, к. 10;

e-mail: jain-mark@outlook.com; eLibrary SPIN: 3783-4441;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6594-8113>

Соавторы:

**Некрасова Людмила Андреевна;**

e-mail: l.nekrasova@nsu.ru; eLibrary SPIN: 5609-3840;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5161-8666>

**Губенко Никита Сергеевич;**

e-mail: gubenkons@icloud.com;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5723-4367>

**Будко Антон Александрович;**

e-mail: anton-budko@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7362-176X>

**Самоходская Лариса Михайловна, к.м.н., доцент;**

e-mail: slm@fbm.msu.ru;

eLibrary SPIN: 5404-6202;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6734-3989>

**Орлова Яна Артуровна, д.м.н., доцент;**

e-mail: 5163002@bk.ru; eLibrary SPIN: 3153-8373;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8160-5612>

**Камалов Армаис Альбертович, д.м.н., профессор,**

академик РАН; e-mail: priemnaya@mc.msu.ru;

eLibrary SPIN: 6609-5468;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

**AUTHORS' INFO**

The author responsible for the correspondence:

**Mark Jain,**

address: 27/10 Lomonosovsky prospect,  
119234, Moscow, Russian Federation;

e-mail: jain-mark@outlook.com; eLibrary SPIN: 3783-4441;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6594-8113>

Co-authors:

**Ludmila A. Nekrasova;**

e-mail: l.nekrasova@nsu.ru; eLibrary SPIN: 5609-3840;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5161-8666>

**Nikita S. Gubenko;**

e-mail: gubenkons@icloud.com;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5723-4367>

**Anton A. Budko;**

e-mail: anton-budko@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7362-176X>

**Larisa M. Samokhodskaya, MD, PhD,**

Assistant Professor; e-mail: slm@fbm.msu.ru;

eLibrary SPIN: 5404-6202;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6734-3989>

**Iana A. Orlova, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;**

e-mail: 5163002@bk.ru; eLibrary SPIN: 3153-8373;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8160-5612>

**Armais A. Kamalov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,**

academician of the Russian Academy of Sciences;

e-mail: priemnaya@mc.msu.ru; eLibrary SPIN: 6609-5468;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

# ХАРАКТЕРИСТИКА ПРО-/АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА И ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКТОРА

© Т.С. Петренко<sup>1</sup>, Н.В. Гусакова<sup>1</sup>, И.М. Малолетникова<sup>2</sup>, О.В. Денисова<sup>3</sup>, В.М. Девиченский<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Гомельская областная клиническая больница, Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup> Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

<sup>3</sup> Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** В последние годы все большее число исследователей помимо стандартных причин развития той или иной патологии отмечает изменения иммунных, про-/антиоксидантных, психосоматических и других системных факторов. Процессы, протекающие в организме с участием активных форм кислорода, являются общебиологическими механизмами как защиты, так и повреждения тканей. Их роль описана и доказана при самых разных нозологиях. Однако число исследований, посвященных оценке взаимодействия прооксидантов с антиоксидантами у детей с острой пневмонией, немногочисленны. **Цель исследования** — провести анализ про-/антиоксидантного статуса у детей с острой пневмонией в зависимости от тяжести патологического процесса и этиологического фактора. **Методы.** Основная группа состояла из 50 пациентов с диагнозом острой пневмонии, которые были разделены на 2 подгруппы в зависимости от тяжести течения заболевания. Группу сравнения составили 30 условно здоровых детей. Помимо рекомендованных клинических протоколов обследования детей с острой пневмонией в исследуемых группах была проведена оценка показателей  $I_{\max}$ ,  $S$  и  $t$  методом люминолзависимой хемилюминесценции плазмы крови в зависимости от тяжести течения патологического процесса и этиологического фактора. **Результаты.** Проведя ROC-анализ у детей в острый период пневмонии, нами были установлены пороговые значения параметров про-/антиоксидантного статуса: при уровнях  $I_{\max} \leq 28,1\%$ ,  $S \leq 26,2\%$  и  $t \leq 0,34$  мин у обследованных детей наблюдалось более тяжелое течение пневмонии. При выявлении в мокроте *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* уровень изучаемых нами параметров про-/антиоксидантного статуса был ниже ( $I_{\max}=28,0\%$ ,  $S=36,0\%$ ,  $t=0,37$  мин), чем у детей, у которых в мокроте была выделена Гр+/Гр- флора ( $I_{\max}=46,0\%$ ,  $S=45,0$ ;  $t=0,42$  мин);  $p \leq 0,05$ . **Заключение.** Нарушения про-/антиоксидантного статуса отмечались у всех обследованных нами детей. Наиболее выраженные нарушения про-/антиоксидантного статуса выявлены у детей с острой внебольничной пневмонией тяжелого течения, вызванной атипичными возбудителями — *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. Кроме того, проведенный ROC-анализ позволил определить пороговые значения параметров про-/антиоксидантного статуса для оценки степени тяжести течения пневмонии у детей в острый период заболевания.

**Ключевые слова:** пневмония; про-/антиоксидантный статус; этиология.

**Для цитирования:** Петренко Т.С., Гусакова Н.В., Малолетникова И.М., Денисова О.В., Девиченский В.М. Характеристика про-/антиоксидантного статуса у детей с острой пневмонией в зависимости от тяжести патологического процесса и этиологического фактора. *Клиническая практика*. 2022;13(1):22–29. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract89515>

Поступила 01.12.2021

Принята 24.02.2022

Опубликована 30.03.2022

## SPECIFICICS OF THE PRO-ANTIOXIDANT AND ANTIOXIDANT STATUS IN CHILDREN WITH ACUTE PNEUMONIA, DEPENDING ON THE SEVERITY OF THE PATHOLOGICAL PROCESS AND THE ETIOLOGICAL FACTOR

© T.S. Petrenko<sup>1</sup>, N.V. Husakova<sup>1</sup>, I.M. Maloletnikova<sup>2</sup>, O.V. Denisova<sup>3</sup>, V.M. Devichenskiy<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Republic of Belarus

<sup>2</sup> Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

<sup>3</sup> Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

**Background:** In the recent years, an increasing number of researchers, in addition to the standard causes of a particular pathology's development, have been paying attention to changes in the immune, pro-antioxidant, psychosomatic and other systemic factors. The processes occurring in the body with the participation of reactive oxygen species are general biological mechanisms of tissue damage and protection. Their role has been described and proven in a variety of nosologies. However, the number of studies evaluating the interaction of prooxidants with antioxidants in children with acute pneumonia is quite few. **Aims:** Analysis of the pro-/antioxidant status in children with acute pneumonia, depending on the severity of the pathological process and the etiological factor. **Methods:** The main group consisted of 50 patients with acute pneumonia, who were divided into 2 subgroups according to the severity of the disease course. The comparison group consisted of 30 conditionally healthy children. In addition to the list of examinations of children with acute pneumonia, according to the clinical practice guidelines,  $I_{max}$ ,  $S$ ,  $t$  values were assessed in the study groups by the method of luminol-dependent chemiluminescence (CL) of the blood plasma, depending on the severity of the pathological process and the etiological factor. **Results:** After conducting a ROC analysis in children in the acute period of pneumonia, we established the threshold values of the pro-/antioxidant status parameters: at the  $I_{max}$  level  $\leq 28.1\%$ ;  $S \leq 26.2\%$ ;  $t \leq 0.34$  min. the examined children had a more severe course of pneumonia. When *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* were detected in the sputum, the level of the pro-/antioxidant status parameters was lower ( $I_{max}=28.0\%$ ,  $S=36.0\%$ ,  $t=0.37$  min) than that in children who had Gram-negative bacteria or Gram-positive bacteria in the sputum ( $I_{max}=46.0\%$ ,  $S=45.0$ ;  $t=0.42$  min);  $p \leq 0.05$ . **Conclusion:** Violations of the pro-/antioxidant status were noted in all the children we examined. The most pronounced violations of the pro-/antioxidant status were detected in children with acute community-acquired severe pneumonia caused by atypical pathogens — *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*. In addition, the ROC analysis made it possible to determine the threshold values of the pro-/antioxidant status parameters for assessing the severity of pneumonia in children during the acute period of the disease.

**Keywords:** pneumonia; pro-antioxidant and antioxidant status; etiology.

**For citation:** Petrenko TS, Husakova NV, Maloletnikova IM, Denisova OV, Devichenskiy VM. Specifics of the pro-antioxidant and antioxidant status in children with acute pneumonia, depending on the severity of the pathological process and the etiological factor. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(1):22–29. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract89515>

Submitted 01.12.2021

Revised 24.02.2022

Published 30.03.2022

### ОБОСНОВАНИЕ

В развитии воспалительного процесса при пневмонии основную роль играют степень вирулентности возбудителя, состояние защитных механизмов дыхательных путей, а также иммунологические реакции организма в целом. Активация свободнорадикальных процессов, связанная с продукцией фа-

гоцитами активных форм кислорода, происходит при любом воспалении. Это эволюционно выработанная секреторная функция фагоцитов, необходимая для уничтожения бактерий. Однако резкое усиление продукции активных форм кислорода нейтрофилами инициирует свободнорадикальное перекисное окисление липидов, что приводит



к повреждению ткани, прежде всего биологических мембран клеток [1–4].

У детей основная роль в развитии внегоспитальной пневмонии принадлежит бактериальной флоре, которая, проникая в организм ребенка, активирует свободнорадикальные и иммунные механизмы. Избыточная продукция активных форм кислорода нейтрофилами при инфекционном воспалении является одним из звеньев патогенеза этого заболевания [1, 3–6]. В связи с этим изучение состояния про-/антиоксидантного статуса у детей с внегоспитальной пневмонией явилось основанием к проведению данного клинического исследования.

**Цель исследования** — провести анализ про-/антиоксидантного статуса у детей с острой пневмонией в зависимости от тяжести патологического процесса и этиологического фактора.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Ретроспективное исследование.

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** рентгенологически подтвержденная пневмония; возраст детей от 6 до 16 лет; добровольное информированное согласие родителей пациентов на проведение обследования ребенка, включающего рентгенологическое исследование органов грудной клетки, анализ крови из вены [2, 3].

**Критерии невключения:** пациенты группы часто и длительно болеющих детей; наличие сопутствующих иммунопатологических и других тяжелых хронических заболеваний, способных оказать влияние на течение основного заболевания; прием в течение 4 нед до включения в исследование антибактериальных и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств; отказ законных представителей ребенка от участия в обследовании.

**Критерии включения в группу сравнения:** дети, сопоставимые по полу и возрасту; не имеющие изменений в общем анализе крови и мочи; без острой патологии со стороны ЛОР-органов, органов дыхания и тяжелой хронической патологии; не входящие в группу часто и длительно болеющих детей [2, 3].

### Условия проведения

Исследование проведено в учреждении «Гомельская областная детская клиническая больница» и в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет» (Гомель, Республика Беларусь) в период с октября 2019 г. по февраль 2020 г.

## Описание медицинского вмешательства

Пациенты обследованы согласно отраслевым стандартам обследования и лечения детей в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь МЗ РБ (приказ № 1536 от 27.12.2012). Дополнительно оценивали про-/антиоксидантный статус: устойчивость баланса про-/антиоксидантов ( $I_{max}$ ), мощность антиоксидантной системы ( $S$ ), исходную антирадикальную активность ( $t$ ). Оценка данных показателей проводили в остром периоде заболевания (5–7-й день) от начала заболевания с рентгенологически подтвержденной пневмонией, затем в период реконвалесценции после клинико-рентгенологического выздоровления и спустя 1 мес после приема антиоксидантного комплекса.

Оценка про-/антиоксидантного баланса проводилась методом люминолзависимой хемилюминесценции Ю.А. Владимирова [7] в модификации Т.С. Петренко и соавт. [8, 9] и включала определение следующих показателей: устойчивость баланса про-/антиоксидантов ( $I_{max}$ , %); мощность антиоксидантной системы ( $S$ , %); исходную антирадикальную активность ( $t$ , мин). Устойчивость баланса про-/антиоксидантов ( $I_{max}$ , %) отражает процессы взаимодействия прооксидантов с антиоксидантами, т.е. насколько в данный момент времени сбалансировано количество прооксидантов и антиоксидантов в организме. Мощность антиоксидантной системы ( $S$ , %) показывает, какое количество прооксидантов может образоваться либо поступить в организм до момента нарушения баланса про-/антиоксидантов. Исходная антирадикальная активность ( $t$ , мин) соответствует количеству антиоксидантов в данный момент времени для того, чтобы баланс про-/антиоксидантов сохранялся. Для оценки про-/антиоксидантного баланса у ребенка натошак забирали венозную кровь объемом 5–6 мл в пробирку с антикоагулянтом, в качестве которого использовали гепарин, из расчета 5–10 ЕД на 1 мл крови. Для выявления этиологически значимого возбудителя внегоспитальной пневмонии также утром у ребенка собирали мокроту в специальные пластиковые контейнеры, затем осуществляли ее посев на дифференциально-диагностические среды с последующей идентификацией возбудителя и определением его (возбудителя) антибактериальной чувствительности. В венозной крови методом иммуноферментного анализа помимо оценки про-/антиоксидантного баланса определяли антитела к атипичной микрофлоре *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae*.

**Статистический анализ**

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистическая обработка данных производилась при помощи программ Statistica 8.0 (StatSoft, Tulsa, США) и MedCalc 10.2.0.0 (MedCalc, Mariakerke, Бельгия), база данных составлена в среде Excel пакета Microsoft Office 2010. Для всех количественных выборок проводили проверку соответствия вида распределения количественных данных на нормальность распределения Гаусса, используя критерий Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk), а также проверку построением гистограмм распределения. В результате проведенного анализа выявлено, что графическое распределение признаков в ряде случаев было отличным от нормального распределения, поэтому для дальнейшего анализа данных были использованы непараметрические методы статистического анализа [10, 11]. Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих нормального распределения, описывали медианой (Me) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля), в формате Me (25%; 75%). Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам, которые не соответствовали закону нормального распределения, использовали критерий Манна–Уитни (U; p), для сравнения двух зависимых групп — критерий Вилкоксона (Z; p) [11, 12].

Клиническую значимость количественных показателей оценивали при помощи ROC-анализа (receiver operating characteristic). Данные представляли в виде площади под кривой (area under curve, AUC), ее 95% доверительного интервала (confidence interval, CI), чувствительности (sensitivity, Se; %), специфичности (specificity, Sp; %) и уровня достоверности p. По данным AUC оценивали прогностическое значение изучаемого показателя [11].

Статистически значимыми считали результаты при  $p \leq 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ****Объекты (участники) исследования**

Обследованы 80 пациентов. Основная группа состояла из 50 человек (23 девочки и 27 мальчиков) в возрасте 10,5 (9,1; 13,0) лет, поступивших на стационарное лечение с диагнозом «Острая пневмония» в инфекционное отделение учреждения «Гомельская областная детская клиническая больница».

С учетом тяжести течения пневмонии все пациенты основной группы были разделены на две подгруппы: 1-я (n=31) — со среднетяжелым течением пневмонии, 2-я (n=19) — с тяжелым течением пневмонии.

Группа сравнения состояла из 30 условно здоровых детей, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту.

**Основные результаты исследования**

Анализ параметров про-/антиоксидантного статуса у детей со среднетяжелой и тяжелой пневмонией выявил выраженное снижение устойчивости про-/антиоксидантного баланса в сравнении с условно здоровыми детьми (табл. 1). При этом у детей с тяжелым течением пневмонии (2-я подгруппа) уровень снижения устойчивости баланса про-/антиоксидантов был ниже, чем у пациентов со среднетяжелой пневмонией (1-я подгруппа). Мощность антиоксидантной системы у детей обеих подгрупп основной группы была ниже, чем в группе сравнения, при этом у детей 2-й подгруппы, степень угнетения мощности антиоксидантной системы была более выраженной, чем у детей 1-й подгруппы.

Учитывая выраженные изменения параметров про-/антиоксидантного статуса в обследованной группе, при помощи ROC-анализа нами были определены пороговые значения (Imax, S, и t) для прогнозирования течения пневмонии с соблюдением условия, что исследование данных показателей проводится в остром периоде заболевания (табл. 2).

Таблица 1 / Table 1

**Показатели про-/антиоксидантного статуса у детей в зависимости от тяжести течения пневмонии, Me (LQ; UQ) / Indicators of pro-/antioxidant status in children depending on the severity of pneumonia, Me (LQ; UQ)**

Показатель	1 Группа сравнения n=30	2 Группа 1 n=31	3 Группа 2 n=19	Уровень статистической значимости (U; p)		
				$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
Imax, %	49,0 (38,0; 53,0)	35,0 (32,0; 44,0)	24,0 (18,0; 32,0)	U=18 p=0,03	U=10 p=0,002	U=30 p=0,04
S, %	42,0 (40,0; 47,0)	36,0 (30,0; 42,0)	26,0 (19,0; 31,0)	U=30 p=0,021	U=12 p=0,0001	U=10 p=0,004
t, мин	0,42 (0,39; 0,48)	0,40 (0,37; 0,46)	0,36 (0,32; 0,38)	U=110 p=0,06	U=20 p=0,002	U=25 p=0,033

Таблица 2 / Table 2

Прогнозирование течения патологического процесса у пациентов с острой пневмонией  
в зависимости от параметров про-/антиоксидантного статуса /

Prediction of the course of the pathological process in patients with acute pneumonia,  
depending on the parameters of the pro-/antioxidant status

Показатель	Значения	Se, %	Sp, %	AUC	95% CI	p
Imax, %	≤28,1	72,7	85,6	0,82	39,1–93,7	0,0001
S, %	≤26,2	83,3	76,7	0,86	58,6–96,2	0,0001
t, мин	≤0,34	36,4	93,9	0,70	11,2–69,1	0,01

Как видно из табл. 2, предсказательная способность предлагаемой модели хорошая для t (антирадикальной активности) и очень хорошая для Imax (устойчивости про-/антиоксидантного баланса) и S (мощности антиоксидантной системы). При значениях уровня устойчивости про-/антиоксидантного баланса (Imax) ≤28,1%, мощности антиоксидантной системы (S) ≤26,2% и антирадикальной активности (t) ≤0,34 мин у детей наблюдалось тяжелое течение пневмонии. Таким образом, показатели про-/антиоксидантного статуса у детей в острый период инфекции можно использовать в качестве прогноза течения и степени тяжести пневмонии.

Для выявления этиологически значимого патологического агента, вызвавшего внегоспитальную пневмонию у ребенка, на следующем этапе нами было проведено микробиологическое исследование мокроты и плазмы крови методом иммуноферментного анализа. С помощью бактериологического исследования мокроты не всегда можно определить возбудителя пневмонии, так как продуктивный кашель в начале заболевания, как правило, отсутствует, или пневмония может быть обусловлена атипичными возбудителями, определить которые при бактериологическом исследовании мокроты не представляется возможным. При этом у каждого второго пациента нами была выявлена этиологически значимая микрофлора: грамположительная (Гр+) флора (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) выделена у 8,0% (4/50) пациентов, грамотрицательная (Гр-) флора (*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) — у 14,0% (7/50) пациентов, антитела класса IgM к *S. pneumoniae* выявлены в 10,0% (5/50) случаев, антитела класса IgM к *M. pneumoniae* — в 12,0% (6/50), сочетанная атипичная флора — в 16,0% (8/50). При этом атипичные возбудители (*S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*) диагностированы в 3,1 раза чаще, чем Гр+ и Гр- (OR=3,143; 95% CI 1,9034–6,2824; p <0,0001).

Результаты показателей про-/антиоксидантного статуса у детей в зависимости от этиологического фактора представлены в табл. 3. В группе детей, выделяющих Гр+/Гр- флору, наблюдалось сохранение устойчивости баланса про-/антиоксидантов, наличие тенденции к увеличению мощности антиоксидантной системы. В группе детей, у которых были выявлены атипичные возбудители, отмечалось снижение устойчивости баланса про-/антиоксидантов, мощности антиоксидантной системы и исходной антирадикальной активности при сопоставлении с группой сравнения. При сравнении групп между собой наблюдалось снижение данных показателей (Imax, S, t) у детей, где этиологически значимым агентом явились атипичные возбудители.

Учитывая, что *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* обладают механизмом мимикрии под антигенный состав клетки-хозяина, что способствует длительной персистенции возбудителя в организме, наблюдались более выраженные изменения показателей устойчивости баланса про-/антиоксидантов, мощности антиоксидантной системы, а также сниженной антирадикальной активности.

Часть обследованных нами детей в течение месяца после клиничко-рентгенологического выздоровления принимали различные антиоксидантные комплексы (АОК), поэтому нам было интересно, как изменились параметры про-/антиоксидантного статуса у детей, принимавших и не принимавших АОК (табл. 4).

У пациентов 1-й подгруппы (со среднетяжелым течением пневмонии), которые принимали АОК, отмечалось увеличение показателей Imax, S и снижение показателя t. У пациентов 2-й подгруппы (с тяжелым течением пневмонии), которые тоже принимали АОК, показатели Imax и S имели тенденцию к увеличению, но не достигали значений группы сравнения, а показатель антирадикальной активности (t) был выше, чем в группе сравнения. У пациентов 1-й и 2-й подгрупп, которые не принимали АОК, показатели Imax, S не восстанавливались, а показатель t был ниже, чем в группе сравнения.

Таблица 3 / Table 3

Показатели про-/антиоксидантного статуса крови в зависимости от этиологического фактора, Ме (LQ; UQ) /  
Indicators of the pro-/antioxidant status of the blood depending on the etiological factor, Me (LQ; UQ)

Показатель	1	2	3	Уровень статистической значимости (U; p)	
	Группа сравнения n=30	Этиологический фактор		p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>
		Гр+, Гр- n=11	M. pneumoniae, S. pneumoniae n=18		
l <sub>max</sub> , %	49,0 (38,0; 53,0)	46,0 (39,0; 48,0)	28,0 (26,0; 33,0)	U=230 p=0,096	U=15 p=0,00001
S, %	42,0 (40,0; 47,0)	45,0 (41,0; 47,0)	36,0 (36,0; 40,0)	U=96 p=0,07	U=20 p=0,0003
t, мин	0,42 (0,39; 0,48)	0,42 (0,38; 0,45)	0,37 (0,35; 0,39)	U=250 p=0,24	U=10 p=0,0016
-				U <sub>l<sub>max</sub></sub> =140; p <sub>2-3</sub> =0,0004 U <sub>S</sub> =34; p <sub>2-3</sub> =0,0002 U <sub>t</sub> =5; p <sub>2-3</sub> <0,00001 U <sub>l<sub>max</sub>/S</sub> =10; p <sub>2-3</sub> =0,0001	

Таблица 4 / Table 4

Показатели про-/антиоксидантного статуса в зависимости от получения антиоксидантного комплекса Ме (LQ; UQ) /  
Indicators of pro-/antioxidant status depending on the receipt of the antioxidant complex Me (LQ; UQ)

Indicators of pro-/antioxidant status depending on the receipt of the antioxidant complex Me (LQ; UQ)

Показатель	1	2		3	
	Группа сравнения n=20	Группа 1 (n=28)		Группа 2 (n=18)	
		АОК n=17	Без АОК n=11	АОК n=10	Без АОК n=8
		1	2	3	4
l <sub>max</sub> , %	48,0 (38,0; 53,0)	54,0 (45,0; 57,0)	40,0 (32,0; 45,0)	41,0 (47,0; 54,0)	35,0 (29,0; 41,0)
S, %	42,0 (40,0; 49,0)	48,0 (41,0; 52,0)	36,0 (31,0; 41,0)	38,0 (37,0; 51,0)	32,0 (27,0; 39,0)
t, мин	0,42 (0,39; 0,48)	0,39 (0,37; 0,42)	0,34 (0,31; 0,36)	0,44 (0,32; 0,49)	0,35 (0,31; 0,37)
	U <sub>l<sub>max</sub></sub> =55; p <sub>1-3</sub> =0,0041 U <sub>S</sub> =15; p <sub>1-3</sub> =0,0002 U <sub>t</sub> =10; p <sub>1-3</sub> <0,0001	U <sub>l<sub>max</sub></sub> =15; p <sub>1-4</sub> =0,0004 U <sub>S</sub> =50; p <sub>1-4</sub> =0,0022 U <sub>t</sub> =45; p <sub>1-4</sub> =0,034	U <sub>l<sub>max</sub></sub> =15; p <sub>1-5</sub> =0,0005 U <sub>S</sub> =10; p <sub>1-5</sub> =0,0001 U <sub>t</sub> =5; p <sub>1-5</sub> =0,0001	U <sub>l<sub>max</sub></sub> =45; p <sub>2-3</sub> =0,0013 U <sub>S</sub> =35; p <sub>2-3</sub> =0,002 U <sub>t</sub> =55; p <sub>2-3</sub> =0,011	U <sub>l<sub>max</sub></sub> =20; p <sub>4-5</sub> =0,0024 U <sub>S</sub> =56; p <sub>4-5</sub> =0,0011 U <sub>t</sub> =5; p <sub>4-5</sub> =0,0046

**Примечание.** АОК — антиоксидантный комплекс.

**Note:** AOK — antioxidant complex.

## ОБСУЖДЕНИЕ

У детей со среднетяжелой пневмонией все изученные нами параметры про-/антиоксидантного статуса были ниже, чем в группе сравнения. У 19 детей с тяжелым течением пневмонии изменения про-/антиоксидантного статуса были более выражены в сравнении с детьми, у которых пневмония протекала в более легкой (среднетяжелой) форме. Однако у пациентов обеих групп (со среднетяжелой и тяжелой пневмонией) наблюдался сдвиг изученных параметров в сторону прооксидантов и истощения резервов антиоксидантов в острый период инфекции, что отражает механизмы участия дан-

ной системы в защите организма от инфекционных агентов. Однако разная степень изменений показателей про-/антиоксидантной системы в зависимости от степени тяжести воспалительного процесса может свидетельствовать о том, что со временем организм не справляется с накоплением прооксидантов, что приводит к усугублению тяжести инфекционного процесса. Так, при тяжелом течении воспалительного процесса у пациентов с острой пневмонией отмечались изменения показателей про-/антиоксидантного статуса, при этом более выраженные изменения были характерны для пациентов, у которых этиологическим фактором раз-

вития пневмонии явились атипичные возбудители (*S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*). Возможно, такие изменения в изученных параметрах про-/антиоксидантного статуса детей с пневмонией обусловлены именно атипичными возбудителями, которые эволюционно научились «скрываться» от иммунной системы организма и длительно бессимптомно существовать в организме ребенка, истощая таким образом резервы антиоксидантов и способствуя накоплению прооксидантов в организме. При этом показатели про-/антиоксидантного статуса у этих детей не восстанавливались спустя месяц после клинко-рентгенологического выздоровления.

При обследовании детей в острый период пневмонии методом ROC-анализа нами были определены пороговые значения ( $I_{max}$ , S, и t) для прогнозирования течения пневмонии. Так, значения уровней устойчивости про-/антиоксидантного баланса ( $I_{max}$ )  $\leq 28,1\%$ , мощности системы (S)  $\leq 26,2\%$  и исходной антирадикальной активности (t)  $\leq 0,34$  мин демонстрировали более тяжелое течение пневмонии у обследованных детей.

У детей, которые в период реконвалесценции дополнительно принимали АОК, выздоровление, а также стабилизация про-/антиоксидантного баланса наступали значительно быстрее, что характеризовалось более высоким показателем антирадикальной активности (t) венозной крови, в сравнении с детьми, которые не принимали никаких дополнительных средств.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с тяжелым течением пневмонии имели более выраженные изменения показателей про-/антиоксидантной системы ( $I_{max}$ , S, t) в сторону их снижения ( $p=0,03$ ;  $p=0,021$ ;  $p=0,06$  соответственно).

В группе детей-выделителей атипичных возбудителей отмечалось снижение устойчивости баланса про-/антиоксидантов, мощности антиоксидантной системы и исходной антирадикальной активности ( $p=0,00001$ ;  $p=0,0003$ ;  $p=0,0016$  соответственно).

Показатели про-/антиоксидантного статуса у детей в острый период инфекции можно использовать в качестве прогноза течения и степени тяжести пневмонии. При значениях уровня устойчивости про-/антиоксидантного баланса ( $I_{max}$ )  $\leq 28,1\%$ , мощности системы (S)  $\leq 26,2\%$  и антирадикальной активности (t)  $\leq 0,34$  мин у детей наблюдалось тяжелое течение пневмонии.

У пациентов, которые не принимали АОК после клинко-рентгенологического выздоровления от пневмонии, показатели про-/антиоксидантного

статуса не восстанавливались, а при тяжелом течении пневмонии данные показатели имели тенденцию к более выраженному нарушению про-/антиоксидантного баланса, чем в группе сравнения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** *T.S. Petrenko* — анализ литературы, лабораторные исследования биологических образцов пациентов, написание статьи; *N.V. Гусакова* — лабораторные исследования биологических образцов пациентов, написание статьи; *I.M. Малолетникова* — анализ литературы, сбор клинического материала, лечение пациентов, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; *V.M. Девиченский* прочел и одобрил направление рукописи на публикацию (разделил ответственность с коллективом авторов за изложенные данные), *O.V. Денисова* — экспертиза лабораторной части 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).

**Authors' contribution.** *T.S. Petrenko* — literature analysis, laboratory studies of biological samples of patients, writing an article; *N.V. Husakova* — clinical and laboratory studies of biological samples of patients, writing an article; *I.M. Maloletnikova* — treatment of patients, discussion of research results, writing the text of an article; *V.M. Devyachensky* read and approved the direction of the manuscript for publication (shared responsibility for the data presented with a team of authors); *O.V. Denisova* — examination of the laboratory part 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.** Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

**Funding source.** The research and publication of the article were carried out at the personal expense of the author's team.

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

**Conflict of interest.** The authors of this article confirmed the absence of a conflict of interest, which must be reported.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Малолетникова И.М. Особенности патогенеза, роль окислительного стресса, антиоксидантной системы и функционального статуса нейтрофилов у детей с внегоспитальной пневмонией // *Проблемы здоровья и экологии*. 2018. № 2. С. 10–15. [Maloletnikova IM. Features of pathogenesis, the role of oxidative stress, the antioxidant system and the functional status of neutrophils in children with extra-hospital pneumonia. *Problems of Health and Ecology*. 2018;(2):10–15. (In Russ).]
2. Парамонова Н.С., Малолетникова И.М. Характеристика антиоксидантного статуса в зависимости от тяжести течения пневмонии у детей // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2019. № 3. С. 278–282. [Paramonova NS, Maloletnikova IM Characteristics of antioxidant status depending on the severity of pneumonia in children. *Journal Grodno State Medical University*. 2019;(3):278–282. (In Russ).]
3. Малолетникова И.М., Парамонова Н.С. Функциональная активность нейтрофилов у детей с острой внегоспитальной пневмонией // *Актуальные вопросы педиатрической практики: сборник материалов науч.-практической конференции, посвященной 40-летию педиатрического факультета, 23 октября 2019 г.; под общ. ред. Н.С. Парамоновой*. Гродно, 2019. С. 126–130. [Maloletnikova IM, Paramonova NS. Functional activity of neutrophils in children with acute extra-hospital pneumonia. In: *Topical issues of pediatric practice: a collection of materials of the scientific and practical conference dedicated to the 40th anniversary of the Faculty of Pediatrics, October 23, 2019*; ed. by N.S. Paramonova. Grodno; 2019. P. 126–130. (In Russ).]
4. Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: прооксиданты и антиоксиданты. Москва: Слово, 2006. 553 с. [Menshchikova EB. Oxidative stress: pro-oxidants and antioxidants. Moscow: Slovo; 2006. 553 p. (In Russ).]
5. Nguyen TK, Tran TH, Roberts CL, et al. Child pneumonia — focus on the Western Pacific Region. *Paediatr Respir Rev*. 2017;21:102–110. doi: 10.1016/j.prrv.2016.07.004
6. Krenke K, Krawiec M, Kraj G, et al. Risk factors for local complications in children with community-acquired pneumonia. *Clin Respir J*. 2018;12(1):253–261. doi: 10.1111/crj.12524
7. Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция // *Успехи биологической химии*. 2009. Т. 49. С. 341–388. [Vladimirov YuA, Proskurina EV. Free radicals and cellular chemiluminescence. *Uspekhi biologicheskoi khimii*. 2009;49:341–388. (In Russ).]
8. Петренко Т.С., Новикова И.А., Гомоляко А.В. Методологические подходы к оценке хемилюминесценции плазмы крови // *Чернобыльские чтения: материалы международной научно-практической конференции, 19–20 апреля 2012 г. Гомель, 2012*. С. 214–217. [Petrenko TS, Novikova IA, Gomolyako AV. Methodological approaches to the assessment of chemiluminescence of blood plasma. In: *Chernobyl readings: proceedings of the International scientific and practical conference, April 19–20, 2012. Gomel; 2012*. P. 214–217. (In Russ).]
9. Петренко Т.С., Новикова И.А. Хемилюминесцентные параметры в плазме крови и слюне у пациентов с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2013. № 1. С. 58–75. [Petrenko TS, Novikova IA. Chemiluminescent parameters in blood plasma and saliva in patients with recurrent upper respiratory tract infections. *Laboratory diagnostics. Eastern Europe*. 2013;(1):58–75. (In Russ).]
10. Вуколов Э.А. Непараметрические методы математической статистики. Гл. 4. В кн.: *Основы статистического анализа: практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTICA и EXEL: учебное пособие*. 2-е изд., испр. и доп. Москва: Форум, 2008. С. 105–149. [Vukolov EA. Nonparametric methods of mathematical statistics. Chapter 4. In: *Fundamentals of statistical analysis: a workshop on statistics methods and research operations using the STATISTICA and EXEL packages: textbook, manual*. 2nd ed., ispr. and add. Moscow: Forum; 2008. P. 105–149. (In Russ).]
11. Гланц С. Непараметрические критерии / пер. с англ. Гл. 10. // *Медико-биологическая статистика [электронный ресурс]*. Москва: Практика, 1999. С. 323–371. [Glants S. Nonparametric criteria. Transl. from English. Chapter 10. *Biomedical Statistics [Electronic resource]*. Moscow: Praktika; 1999. P. 323–371. (In Russ).]
12. Ребров О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. Москва: МедиаСфера, 2002. 312 с. [Rebrov OY. Statistical analysis of medical data. Application of the Statistica application software package. Moscow: MediaSfera; 2002. 312 p. (In Russ).]

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Петренко Татьяна Станиславовна**, к.м.н., доцент;  
адрес: Республика Беларусь, Гомель,  
246012, пр-т Речицкий, д. 54-70;  
e-mail: Petrenko\_T.S@mail.ru; eLibrary SPIN: 1644-3018;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7799-9129>

Соавторы:

**Гусакова Наталья Викторовна**, к.м.н.,  
врач клинической лабораторной диагностики;  
e-mail: gusanata@gmail.com; eLibrary SPIN: 9657-3343;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7706-2902>

**Малолетникова Ирина Михайловна**;  
e-mail: irina16-16@mail.ru; eLibrary SPIN: 5973-7056;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4034-2991>

**Денисова Ольга Владимировна**, к.м.н.;  
e-mail: denisova\_ov@inbox.ru; eLibrary SPIN: 5387-1482  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6896-6122>

**Девиченский Вячеслав Михайлович**, д.б.н., профессор;  
e-mail: dewi4ensky@yandex.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4642-2295>

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Tatiana S. Petrenko**, MD, PhD, Assistant Professor;  
address: 54-70 Rechitsky Avenue, 246012,  
Gomel, Republic of Belarus;  
e-mail: Petrenko\_T.S@mail.ru; eLibrary SPIN: 1644-3018;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7799-9129>

Co-authors:

**Natalia V. Husakova**, MD, PhD;  
e-mail: gusanata@gmail.com;  
eLibrary SPIN: 9657-3343;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7706-2902>

**Irina M. Maloletnikova**;  
e-mail: irina16-16@mail.ru; eLibrary SPIN: 5973-7056;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4034-2991>

**Olga V. Denisova**, MD, PhD;  
e-mail: denisova\_ov@inbox.ru; eLibrary SPIN: 5387-1482  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6896-6122>

**Vyacheslav M. Devichenskiy**, Dr. Sci. (Biol.), Professor;  
e-mail: dewi4ensky@yandex.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4642-2295>

# ТОКСИЧЕСКАЯ ДЕЗОМОРФИНОВАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ «КРОКОДИЛА»: КЛИНИЧЕСКИЕ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ

© С.Э. Нартов<sup>1</sup>, Е.В. Пархоменко<sup>2</sup>, Е.В. Екушева<sup>3, 4</sup>, Д.Ю. Карпов<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Нейроклиника Карпова, Барнаул, Российская Федерация

<sup>2</sup> Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

<sup>5</sup> Городская больница № 5, Барнаул, Российская Федерация

**Обоснование.** Токсическая дезоморфиновая энцефалопатия (ТДЭ) — это патологическое состояние, которое развивается в результате внутривенного употребления наркотического средства под названием «крокодил», содержащего дезоморфин, изготовленный в кустарных условиях с использованием кодеинсодержащих препаратов, органических растворителей (бензина), йода и красного фосфора. Данное заболевание чаще наблюдается в странах СНГ. Помимо острых и хронических патологических состояний с поражением различных органов, использование «крокодила» характеризуется выраженными экстрапирамидными проявлениями в виде дистонии, паркинсонизма, постуральных расстройств, а также возникновением когнитивных и аффективных нарушений. **Цель исследования** — изучить клинические и нейровизуализационные особенности ТДЭ, а также возможные методы лечения. **Методы.** Проведен клинический анализ медицинской документации 21 пациента (11 женщин и 10 мужчин) с ТДЭ, находившихся под наблюдением с 2014 по 2021 г., в анамнезе которых отмечалось употребление «крокодила». Всем пациентам проводилось клиническое, физикальное и неврологическое обследование, у 14 из них проведена нейровизуализация (МРТ и/или МСКТ) головного мозга. Наблюдение за этими пациентами позволило обнаружить ряд характерных клинических и нейровизуализационных особенностей, которые отмечались у большинства наркозависимых. **Результаты.** В клинической картине больных ТДЭ преобладали двигательные нарушения. У всех больных отмечались выраженные постуральные расстройства и нарушение походки. Паркинсонизм наблюдался у 20/21 больных. Гиперкинетический синдром был представлен в 17 (80,9%) случаях в виде дистонии различной локализации с полиморфными проявлениями. Данные МРТ головного мозга в период до 3 лет от дебюта заболевания характеризовались симметричными очаговыми изменениями в области базальных ядер, ствола, мозжечка и внутренней капсулы таламуса в виде усиления интенсивности МР-сигнала в режиме T1 и ослабления в режиме T2-взвешенных изображений (7/11 случаев) с последующим регрессом этих характеристик по результатам МРТ. **Заключение.** Результаты исследования выявили характерные для ТДЭ клинические проявления — полиморфные экстрапирамидные нарушения, а также отражающие эти данные нейровизуализационные изменения.

**Ключевые слова:** дезоморфин; токсическая дезоморфиновая энцефалопатия; «крокодил»; поражение центральной нервной системы.

**Для цитирования:** Нартов С.Э., Пархоменко Е.В., Екушева Е.В., Карпов Д.Ю. Токсическая дезоморфиновая энцефалопатия при употреблении «крокодила»: клинические и нейровизуализационные особенности. *Клиническая практика.* 2022;13(1):30–41. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract96475>

Поступила 15.01.2022

Принята 16.03.2022

Опубликована 30.03.2022

## ОБОСНОВАНИЕ

Наркомания является величайшим злом всего человечества. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1], в 2016 г. около 275 млн (~5,6%) человек во всем мире в возрасте от 15 до

64 лет употребляли по крайней мере однократно разнообразные наркотические средства, из них около 450 000 умерли в результате их использования. Опиаты по-прежнему остаются основной причиной смерти вследствие приема наркоти-

## TOXIC DESOMORPHINE ENCEPHALOPATHY DUE TO THE USE OF “KROKODIL”: CLINICAL AND NEUROIMAGING FEATURES

© S.E. Nartov<sup>1</sup>, E.V. Parkhomenko<sup>2</sup>, E.V. Ekusheva<sup>3, 4</sup>, D.Yu. Karpov<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Karpov's Neuroclinic Co., Barnaul, Russian Federation

<sup>2</sup> Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

<sup>3</sup> Academy of Postgraduate Education “Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care Types and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia”, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

<sup>5</sup> Regional state budget health institution City Hospital No. 5 Barnaul, Russian Federation

**Background:** Toxic desomorphine encephalopathy (TDE) is a pathological condition that develops as a result of the intravenous use of a drug called “Krokodil” containing desomorphine, made in the artisanal conditions using codeine-containing drugs, organic solvents (gasoline), iodine and red phosphorus. This disease is more often observed in the CIS countries. In addition to the acute and chronic pathological conditions with the damage to various organs, the use of “Krokodil” is characterized by pronounced extrapyramidal manifestations in the form of dystonia, parkinsonism, postural disorders, as well as the occurrence of cognitive and affective disorders. **Aims:** To find the clinical and neuroimaging features of toxic desomorphine encephalopathy, as well as possible methods of its treatment. **Methods:** A clinical analysis of the medical documentation of 21 TDE patients (11 women and 10 men) with a history of the use of “Krokodil” was carried out, the patients had been under observation from 2014 to 2021. All the patients underwent a clinical physical and neurological examination, 14 of them underwent neuroimaging (brain MRI and/or MSCT). The observation of these patients revealed a number of characteristic clinical and neuroimaging features inherent in the majority of drug addicts. **Results:** The clinical picture of patients with TDE was dominated by movement disorders. All the patients had pronounced postural disorders and gait disturbance. Parkinsonism was observed in 20 of 21 patients. The hyperkinetic syndrome was presented in 17 patients (80.9%) and was manifested by dystonia of various localization with polymorphic manifestations. The brain MRI data taken from the «Krokodil» users for 3 years were characterized by symmetrical focal changes in the basal ganglia, brainstem, cerebellum and internal capsule of the thalamus in the form of an increase in the intensity of the MR signal in the T1 mode and attenuation in the T2-weighted images mode (7 of 11 cases), with the subsequent regression of these characteristics based on the results of the subsequent MRI studies. **Conclusion:** The study results have revealed the clinical manifestations characteristic of TDE — polymorphic extrapyramidal disorders, as well as neuroimaging changes reflecting these data.

**Keywords:** desomorphine; toxic desomorphine encephalopathy; “Krokodil”; central nervous system lesion.

**For citation:** Nartov SE, Parkhomenko EV, Ekusheva EV, Karpov DYu. Toxic Desomorphine Encephalopathy due to the use of “Krokodil”: Clinical and Neuroimaging Features. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(1):30–41. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract96475>

Submitted 15.01.2022

Revised 16.03.2022

Published 30.03.2022

ческих веществ, составляя около 75% случаев. Крупным источником нелегального наркотрафика, прежде всего героина, является Афганистан. Все большую озабоченность вызывает и далеко не медицинское использование фармацевтических опиоидов и опиатов во всем мире. В частности, в Северной Америке большой проблемой является незаконный оборот фентанила и его смеси с героином; в Европе — бупренорфина, фентанила и метадона; в Африке, на Ближнем Востоке и Азии — трамадола [1].

В России [2], странах Центральной Азии (Казахстан, Кыргызстан, Таджикистан, Туркменистан и Узбекистан) [3], на Украине [4] и в Грузии [5] среди наркозависимых лиц используется суррогатный и более дешевый аналог дезоморфина, так называемый крокодил. По некоторым данным, в Европе [6] и США [7] наблюдались единичные случаи употребления этого наркотического средства. Столь красочное название было получено по характерному изменению кожных покровов у лиц, использующих «крокодил», в частности сухой, ороговевшей



поверхности с зеленовато-черным оттенком, напоминая кожу рептилии.

Дезоморфин (4,5-альфа-эпокси-17-метилморфинан-3-ол, регистрационный номер CAS — 427-00-9), синонимами которого являются Dihydrodeoxymorphine, Desomorfin, Desomorphin Escopermida, Permonid, Scopermid, включен в список I перечня наркотических и психотропных средств Постоянного комитета по контролю наркотиков в России [8].

Дезоморфин был впервые синтезирован в США в ходе проведенного в 1932 г. масштабного исследования различных химических соединений с целью поиска наиболее эффективных и безопасных заменителей или аналогов морфина [9]. В результате появился препарат с анальгетической активностью, в 9 раз превосходящей действие морфина, и при этом с менее выраженными рвотными и угнетающими дыхательный центр влияниями, но в то же время характеризующийся более коротким периодом полувыведения и более выраженным аддиктивным действием у использующих его лиц, в связи с чем не получил клинического применения [10].

Появление «крокодила» было также обусловлено рядом социально-экономических проблем в странах СНГ и всего мира. По сути дела, суррогатный дезоморфин представлял собой доступный заменитель более дорогого наркотического средства — героина. Поскольку основные ингредиенты для кустарного производства синтетического наркотика были существенно дешевле, это обеспечило гораздо большую популярность дезоморфина среди наркоманов [11]. Кроме того, недостаточный контроль со стороны государства за использованием лекарственных средств, содержащих кодеин, еще больше усугубил существующую ситуацию. Согласно данным ряда исследований [2, 12], количество наркозависимых лиц в России, применяющих «крокодил», достигло 100 000 человек.

1 июня 2012 г. вступило в силу Постановление Правительства РФ N 599 от 20 июля 2011 г. «О мерах контроля в отношении препаратов, которые содержат малые количества наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, включенных в перечень наркотических средств, подлежащих контролю в Российской Федерации»<sup>1</sup>, предусматривающее строго рецептурный отпуск на бланке № 148-1/у-88 любых лекарственных средств, содержащих кодеин. С этого периода времени наркотическое средство «крокодил» стало

существенно сдавать свои позиции среди наркозависимых лиц в РФ. В марте 2014 г. руководитель Федеральной службы РФ по контролю за оборотом наркотиков В.П. Иванов в официальном заявлении отметил, что за последние полтора года удалось почти полностью ликвидировать рынок дезоморфина в РФ<sup>2</sup>. Несмотря на значительное снижение количества лиц, употребляющих этот кустарный наркотик, и наличие наркозависимых людей с длительной ремиссией, остаются те, кому не удалось избежать последствий токсического воздействия «крокодила».

«Крокодил» представляет собой чрезвычайно токсичную смесь за счет входящих в него компонентов: действующего вещества дезоморфина; промежуточных продуктов каталитического восстановления и балластных веществ, а также их соединений; не вступивших в реакцию фосфора, йода и компонентов растворителей — тяжелых металлов. Химический состав наркотического средства может отличаться в зависимости от технологии этапов производства, доступности и качества исходного сырья и составляющих его средств, а также предпочтений употребляющих его лиц [2, 13].

Короткий период полувыведения дезоморфина обуславливает необходимость многократного повторения инъекций этого средства, что в свою очередь приводит к «запоям», потере критики, быстрому формированию резистентности к наркотику и большому риску его передозировки у наркозависимых лиц [2], с другой стороны, способствует значительному накоплению в организме употребляющих его людей токсических балластных веществ, содержащихся в наркотике.

Следует отметить, что внутривенное введение «крокодила» является распространенным способом инфицирования ВИЧ и гепатитом С, нередко приводит к развитию флебита, гангрены конечности и остеонекрозу челюсти; часто наблюдаются местные воспалительные изменения в виде язв кожных покровов [14]. Использование этого наркотического средства приводит к разным токсическим эффектам и осложнениям (табл. 1).

«Крокодил» обладает высокой нейротоксичностью, приводя даже при коротком периоде употребления к поражению экстрапирамидной, мозжечковой и пирамидной систем, когнитивным, речевым и аффективным нарушениям в виде расстройства

<sup>1</sup> Режим доступа: <https://base.garant.ru/12188230/>. Дата обращения: 15.01.2022.

<sup>2</sup> РуАН. Глава ФСКН: рынок дезоморфина в России почти полностью ликвидирован [20 марта 2014]. Режим доступа: <http://ru-an.info/n/735/>. Дата обращения: 15.01.2022.

Таблица 1 / Table 1

**Токсические эффекты, возникающие у лиц, употребляющих «крокодил» /  
Toxic effects that occur in persons who use «Krokodil» [2, 14–17]**

Токсические эффекты	Клинические проявления
Местные токсические эффекты	Абсцессы, изъязвления и некроз кожи конечностей, гангрена, ампутации, остеонекроз челюсти, инфекция мягких тканей, гнойное воспаление десен и ушных раковин, гипо- и гиперпигментация кожи
Системные токсические эффекты	Повреждения кровеносных сосудов, мышц, хрящей и костей; кровотечение, тромбоз, поражение центральной и вегетативной нервной системы, гипотиреоз, поражение печени и почек, эндокардит, пневмония, менингит и полиорганная недостаточность

личности и галлюцинаций. Одним из ярких примеров вовлечения центральной нервной системы (ЦНС) вследствие применения этой химической смеси является токсическая дезоморфиновая энцефалопатия. Вместе с тем не у всех наркозависимых людей, использующих «крокодил», в дальнейшем развиваются стойкие поражения ЦНС. Среди возможных причин обсуждаются высокая смертность наркозависимых лиц, систематически принимающих суррогатный дезоморфин; низкая обращаемость к врачам для обследования и лечения, опасение социальной стигматизации в данной популяции, а также, вероятно, отсутствие строгой специфичности при поражении систем организма в результате неоднородности токсических составляющих «крокодила».

Этиопатогенез поражения ЦНС при употреблении рассматриваемого наркотического средства недостаточно освещен в литературе и остается предметом многочисленных дискуссий [18, 19].

Токсическая дезоморфиновая энцефалопатия (ТДЭ) представляет собой хроническое прогрессирующее поражение головного мозга в результате воздействия дезоморфина и характеризуется комбинацией различных неврологических синдромов: экстрапирамидных расстройств в виде паркинсонизма, дистонии, тремора, миоклоний, псевдобульбарного синдрома, постуральных, аффективных нарушений и когнитивной дисфункции по лобно-подкорковому типу [19].

Обсуждаются различные механизмы в основе нейротоксического действия «крокодила» [14, 18], обусловленного непосредственным токсическим влиянием побочных продуктов синтеза наркотика: фосфорорганическими соединениями, особенно высокой концентрацией красного фосфора [14], и балластными веществами в составе органических растворителей, используемых при производстве дезоморфина, в первую очередь содержащегося

в некачественном бензине свинца или его соединений — тетраэтилсвинца. Следует заметить, что добавление в топливо ядовитого металлоорганического соединения — тетраэтилсвинца — повышает его октановое число и существенно улучшает качественные показатели. Однако из-за своей выраженной токсичности этилированный бензин, содержащий тетраэтилсвинец, используется только для спортивных автомобилей и в авиации, и запрещен к эксплуатации согласно Федеральному закону № 34-ФЗ от 22.03.2003 «О запрете производства и оборота этилированного автомобильного бензина в Российской Федерации»<sup>3</sup>.

Е.А. Alves с соавт. [14] продемонстрировали дисбаланс холинергической системы головного мозга вследствие употребления «крокодила», поскольку его основное действующее вещество (дезоморфин) ингибирует холинэстеразу, что объясняет развитие когнитивных и экстрапирамидных нарушений у этих лиц.

Концепция токсического действия крокодила как ингибитора холинэстеразы очень интересна, и требует дополнительного анализа. Сама идея синтеза «крокодила» с использованием красного фосфора и йода не нова [20]. Так, в 1919 г. Акира Огата (Akira Ogata) синтезировал кристаллизованный метамфетамин путем восстановления эфедрина с использованием красного фосфора и йода. Ранее, в 1893 г., другой японский химик Нагаи Нагаеси (Nagai Nagayoshi) синтезировал метамфетамин из эфедрина. В некоторых регионах США все еще распространено получение метамфетамина с применением красного фосфора, эфедрина и йода под жаргонным названием “Red, White, and Blue Process” [21]. Интересен тот факт, что в странах бывшего СССР и Восточной Европы нелегальное получение метамфетамина из катинона

<sup>3</sup> Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_41429/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_41429/). Дата обращения: 15.01.2022.

и меткатинона осуществлялось с использованием перманганата калия (марганцовки). Осложнением употребления марганецсодержащих наркотиков является эфедроновая энцефалопатия, обусловленная отложением марганца в головном мозге и его токсическим действием [22, 23].

По данным нашего наблюдения, некоторые больные ТДЭ (12 опрошенных из 21) сообщили об употреблении наряду с «крокодилом» кустарного метамфетамина («винт»), который изготавливали с применением красного фосфора и йода без использования перманганата калия, в отличие от эфедрона («мулька», «джеф»). Эти факты могут свидетельствовать о региональных особенностях кустарного получения метамфетамина, а также исключают токсическое влияние марганца в клинической картине ТДЭ.

По нашему мнению, именно фосфорсодержащие соединения наряду с дезоморфином являются вероятными токсическими агентами, поражающими ЦНС и прежде всего базальные ядра с развитием дисбаланса нейротрансмиттеров, приводящими к экстрапирамидным нарушениям.

Кроме того, еще в 1946 г. была выявлена выраженная способность дезоморфина в сравнении с другими опиатами, такими как морфин, кодеин, дилаудид (гидроморф), ингибировать холинэстеразу [24]. В 2017 г. E.A. Alves с соавт. [18] выявили дозозависимую способность «крокодила» ингибировать холинэстеразу с использованием галантаминположительного контроля. Была выдвинута гипотеза об образовании токсичных балластных продуктов фосфорорганических соединений «крокодила», которые потенциально могут обладать способностью ингибировать холинэстеразу, помимо уже доказанного аналогичного действия дезоморфина и его кустарного аналога «крокодила». Любопытен тот факт, что нейровизуализационные данные магнитно-резонансной томографии головного мозга, а также клиническая картина отдельных экстрапирамидных нарушений у больных с отравлением фосфорорганическими соединениями (пестицидами) носят сходный с ТДЭ характер [25, 26].

Следует отметить, что дезадаптивные нейропластические процессы в ЦНС, обусловленные синдромом отмены у наркозависимых лиц на фоне хронического употребления дезоморфина, являются еще одним механизмом, реализующим нейротоксическое действие «крокодила» за счет формирования дисфункции нейротрансмиссии в опиатной, глутаматной, дофаминовой, каннабиоидной, норад-

ренергической и нейрональных системах головного мозга, приводящих к нарушению антиноцицептивных механизмов и системы вознаграждения мозга [27, 28].

Как показывает клиническая практика, у выживших наркозависимых от «крокодила» пациентов развивается ТДЭ, характеризующаяся когнитивными, аффективными (депрессия, тревога, агрессия), двигательными и вегетативными нарушениями. Расстройства движения проявляли себя паркинсонизмом, гиперкинетическим синдромом и постуральными нарушениями [19].

В настоящее время проблема ТДЭ недостаточно освещена в отечественной и зарубежной литературе, поиск патогномоничных характеристик данного заболевания, а также способов лечения и реабилитации является актуальной задачей практической медицины.

**Цель исследования** — изучить клинические и нейровизуализационные особенности токсической дезоморфиновой энцефалопатии, а также возможные методы лечения.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведен клинический анализ медицинской документации (описание серии случаев пациентов в условиях реальной клинической практики, в анамнезе которых отмечалось употребление «крокодила»).

### Критерии соответствия

Средний возраст дебюта заболевания — 27 (от 22 до 39) лет; стаж употребления дезоморфина — от 1 года до 2 лет.

### Условия проведения

Исследование проведено на базе ООО «Нейроклиника Карпова» (Барнаул, Алтайский край). В клинике организован специализированный амбулаторный прием пациентов, страдающих ТДЭ, что позволило сконцентрировать данную категорию больных, провести клинический анализ их заболевания, а также мониторинг симптомов на фоне лечения.

### Продолжительность исследования

Продолжительность исследования составила 7 лет (с 2014 по 2021 г.).

Сбор материала был затруднен в связи с низкой приверженностью пациентов к медицинскому на-

блюдению и лечению, а также относительной редкостью в популяции хронических форм ТДЭ.

### Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам проводилось клиническое, физикальное и неврологическое обследование, 14 из них выполнена нейровизуализация головного мозга с помощью магнитно-резонансной (МРТ) и/или мультиспиральной компьютерной (МСКТ) томографии. Наблюдение за этими пациентами позволило обнаружить ряд характерных клинических и нейровизуализационных особенностей, которые отмечались у большинства наркозависимых.

### Исходы исследования

Первичная конечная точка исследования — выявление характерных для ТДЭ клинических синдромов. Вторичные клинические точки были определены для оценки нейровизуализационных особенностей ТДЭ, а также поиска наиболее эффективных лекарственных средств для симптоматического лечения заболевания.

*Основной исход исследования.* Клиническое улучшение состояния пациента (ведущего синдрома заболевания) на фоне принимаемого лекарственного средства.

*Дополнительные исходы исследования* не определялись.

Исследование является описанием серии случаев, анализ в подгруппах не проводился.

### Методы регистрации исходов

Для регистрации исхода исследования использовались данные самооценки состояния больного, а также динамическая оценка неврологического статуса при повторных визитах в клинику.

### Этическая экспертиза

Этическая экспертиза не проводилась. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство.

### Статистический анализ

*Принципы расчета размера выборки:* размер выборки предварительно не рассчитывался.

*Методы статистического анализа данных.* Анализ результатов исследования, учитывая небольшую выборку ( $n=21$ ), проводился путем выражения абсолютных величин, а также процентных показателей по отношению к выборке.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

Под нашим наблюдением находился 21 пациент (11 женщин и 10 мужчин) с ТДЭ, в анамнезе которых отмечалось употребление «крокодила». Из анамнеза больных известно, что 3 (14,2%) пациента употребляли исключительно «крокодил», 6 (28,5%) — другие опиаты (героин, «ханка»), у 6 (28,5%) отмечен эпизодический прием кустарного метамfetамина, изготовленного с применением красного фосфора («винт»), у 6 (28,5%) — употребление других опиатов и единичные эпизоды «винта». Мы наблюдали один семейный случай употребления «крокодила» с развитием ТДЭ у обоих супругов.

У всех больных отмечались выраженные поструральные расстройства и нарушение походки. В частности, при проведении пробы на поструральную неустойчивость пациенты не могли удержать центр тяжести, не были способны сделать компенсаторный шаг назад и, как следствие, падали.

Исследуемые больные не могли скоординированно и плавно принять положение сидя, вместо этого они резко опускались на стул или кресло, при этом у одной пациентки с депрессивными проявлениями наблюдалась резко положительная проба на поструральную неустойчивость на фоне минимально измененной походки и при отсутствии какого-либо очагового неврологического дефицита.

Нарушение походки было представлено мозжечковой атаксией, паркинсоническим паттерном ходьбы вследствие гипокинезии нижних конечностей и сопровождалось в большинстве случаев явлениями пропульсии и феноменом «застывания». Большинство наркозависимых могли передвигаться только с посторонней помощью (поддержкой) или с использованием трости. Со слов трех пациентов, они без особого труда могут передвигаться на двухколесном велосипеде, но при этом испытывают трудности при ходьбе и используют трость. Одна пациентка водит легковой автомобиль со стандартным управлением, без специального оборудования.

Паркинсонизм наблюдался у 20 больных из 21 и был неоднороден по своим проявлениям (от легких нарушений до выраженных), распространенности и клинической феноменологии: в частности, определялись акинетический синдром без мышечной ригидности или гипотонии ( $n=7$ ; 33,3%), небольшая аксиальная ригидность или мышечная ригидность с феноменом «зубчатого колеса»

( $n=10$ ; 47,6%), асимметричное повышение мышечного тонуса по пластическому типу ( $n=4$ ; 19%).

Гиперкинетический синдром был представлен у 17 (80,9%) пациентов и проявлялся дистонией различной локализации с полиморфными симптомами.

Вторичный синдром Мейжа (оромандибулярная дистония + блефароспазм) отмечен у 5 пациентов, при этом у одной больной — с выраженной вовлеченностью в гиперкинез подкожной мышцы шеи (Platysma).

Дистония верхних конечностей наблюдалась в 5 случаях и была представлена у одной пациентки дистоническим высокоамплитудным тремором по типу «бьющих крыльев» с выраженным нарушением функции рук.

Наиболее часто отмечалась динамическая эквиноварусная дистония стоп с вовлечением одной или обеих конечностей (у 15/21, или 71,4% в группе наблюдения).

В большинстве случаев отмечалась сегментарная сочетаемость различных локализаций дистонии. У 4/21 пациентов гиперкинетический синдром отсутствовал. Другими клиническими особенностями были нарушение речи (у 18/21, или 85,7%) в виде дизартрии и брадилалии; пирамидный синдром (у 3/21) в виде дистальных парезов легкой и умеренной степени выраженности при отсутствии спастичности. Полинейропатия нижних конечностей, подтвержденная результатами электромиографии, ретроспективно отмечалась у 5/21 пациентов в остром периоде заболевания.

Таким образом, наиболее специфичными, на наш взгляд, симптомами у больных ТДЭ были выраженные поструральные нарушения, паркинсонизм, а также динамическая эквиноварусная дистония стопы (рис. 1).

### Нейровизуализация

Нейровизуализация в различные периоды от начала заболевания проведена 14/21 пациентам (11 МРТ и 3 МСКТ головного мозга).

Обращало на себя внимание, что наиболее ранними (в период до 3 лет от дебюта заболевания) в нейровизуализационной картине пациентов с ТДЭ были симметричные очаговые изменения в области базальных ядер, ствола, мозжечка и внутренней капсулы таламуса в виде усиления интенсивности МР-сигнала в режиме T1-взвешенных изображений (ВИ) и ослабления в режиме T2-ВИ (7/11 случаев).

У одной пациентки через год от начала заболевания отмечалось симметричное повышение сигнала в режиме T2-ВИ, перивентрикулярно от задних рогов боковых желудочков и базальных ядер. Повторное МРТ через 5 лет у данной больной не выявило каких-либо изменений в головном мозге.

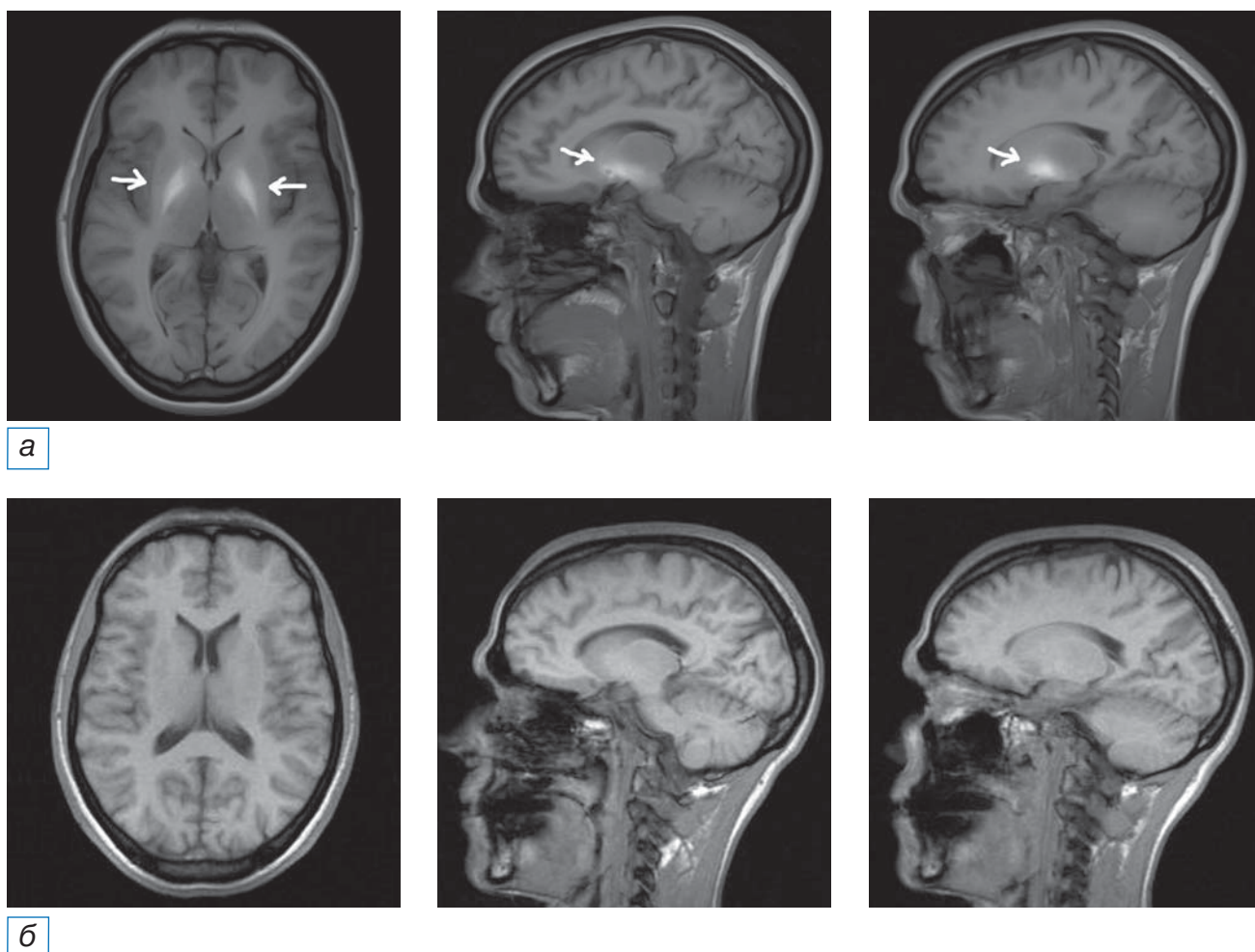
Повторное МРТ головного мозга проведено 5 пациентам из 11, прошедших данное исследование в первые 3 года от дебюта заболевания: в динамике отмечался регресс ранее наблюдаемого повышения сигналов от структур мозга (рис. 2).

У одной пациентки отмечалось последовательное повышение сигнала в режиме T1-ВИ в течение 1 года от начала заболевания от структур бледного



**Рис. 1.** Эквиноварусная динамическая дистония стопы у двух мужчин, больных токсической дезоморфиновой энцефалопатией.

**Fig. 1.** Equinovarus dynamic dystonia of the foot in two male patients with toxic desomorphine encephalopathy.



**Рис. 2.** Пациентка Б., диагноз токсической дезоморфиновой энцефалопатии. МРТ головного мозга, аксиальная и сагиттальная проекции: а (исследование 2012 г., 32 года, длительность заболевания 1 год) — определяются симметричные зоны повышенного МР-сигнала по T1-ВИ от базальных ядер (в структурах скорлупы и хвостатых ядер, задних ножках внутренней капсулы, а также по ходу кортикоспинальных трактов, в ножках мозга); б (исследование 2021 г., 41 год, длительность заболевания 10 лет) — в сравнении с предыдущим исследованием ранее выявленные симметричные зоны повышенного МР-сигнала по T1-ВИ от базальных ядер (в структурах скорлупы и хвостатых ядер, задних ножках внутренней капсулы) не определяются.

**Fig. 2.** Patient B., diagnosis of toxic desomorphine encephalopathy. Brain MRI, axial and sagittal projections: a (2012 study, 32-year-old, the disease duration was about 1 year) — symmetrical zones of increased MR signal according to T1-WI from the basal ganglia are determined (in the structures of the putamen and caudate nuclei, the posterior legs of the internal capsule, as well as along the cortico-spinal tracts, in the legs of the brain); б (2021 study, 41 years old, disease duration 10 years) — in comparison with the previous study from 2012, previously identified symmetrical areas of increased MR signal according to T1-WI from the basal ganglia (in the structures of the putamen and caudate nuclei, posterior legs of the internal capsule) are not detected.

шара, таламуса и ножек среднего мозга и понижение в режимах T2-ВИ и FLAIR от данных образований. В динамике МРТ через 3 года отмечена реверсия сигнала, т.е. повышение в T2- и в T1-режиме от таламуса и базальных ядер. Дальнейшее выполнение МРТ головного мозга через 2 года (5–6 лет от дебюта заболевания) не выявило каких-либо изменений. МРТ у 2 больных, проведенное впервые после 3 и более лет от дебюта заболевания, было без особенностей.

Любопытно заметить, что у одного больного ТДЭ отсутствовали какие-либо отклонения по данным МРТ и МСКТ, несмотря на выраженные клинические проявления заболевания.

#### Другие методы исследования

У одного больного ТДЭ в возрасте 31 года с длительностью заболевания 3 года, клиническими проявлениями паркинсонизма, выраженными постуральными нарушениями, двусторонней

динамической эквинарусной дистонией стоп проводилась магнитная стимуляция пирамидного тракта с порогом возбудимости. В заключение отмечено снижение возбудимости мотонейронов коры в представительстве верхних и нижних конечностей с обеих сторон, а также замедление проведения по короткопроводящим путям пирамидного тракта (моторная зона коры — нижнешейные сегменты спинного мозга) с обеих сторон.

### Лечение токсической дезоморфиновой энцефалопатии

В настоящее время лечения ТДЭ не разработано. Применяются симптоматические средства, выбор которых носит эмпирический характер с учетом имеющихся синдромов. Основным направлением в ведении пациентов с ТДЭ остается коррекция имеющихся двигательных расстройств как наиболее инвалидирующих факторов. Всем пациентам подбирались эмпирическая симптоматическая терапия исходя из ведущего синдрома.

Учитывая низкую комплаентность некоторых больных, не представлялось возможным оценить эффективность и переносимость лечения, в связи с чем представляем результаты только тех пациентов, за которыми осуществлялось динамическое наблюдение.

Основным направлением являлась коррекция двигательных расстройств — наиболее инвалидирующих факторов. С целью лечения гиперкинеза (дистония, дистонический тремор) применялись амантадин, бипериден, баклофен, рisperидон, ботулинический токсин типа А. Для терапии паркинсонизма назначались препараты леводопы, амантадин, бипериден.

Эффективность биперидена оценивалась у 11 человек с ТДЭ. По результатам лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения выраженности дистонии и в меньшей степени паркинсонизма у всех больных группы наблюдения. Улучшения постуральной функции на фоне приема биперидена не отмечалось. Ограничением к повышению дозы или продолжению приема препарата у некоторых больных (у 2/11) послужили дозозависимые побочные эффекты, связанные с холинолитическим действием биперидена (сухость во рту, запоры, тахикардия, седативное действие). В большинстве случаев препарат переносился удовлетворительно, особенно при медленной титрации дозы и информировании пациента о возможных временных побочных эффектах.

Препараты леводопы в дозе более 750 мг/сут были оценены у 8 пациентов с ТДЭ и показали умеренный положительный эффект в 3 случаях, кратковременное действие — в 5. У 2 пациентов отмечался выраженный положительный эффект на леводопу (пациентки могли самостоятельно передвигаться, ходили без опоры, значительно уменьшились гипокинезия и постуральные нарушения), но, к сожалению, сохранялся не более 3–5 дней и полностью исчезал даже при увеличении дозы.

Амантадин назначался 9 пациентам группы наблюдения: умеренная эффективность отмечена у одной пациентки в отношении паркинсонизма, у 8 человек был неэффективен в отношении любых симптомов заболевания.

Ботулинотерапия применялась в 3 случаях: ботулинический токсин типа А (аботулоксин) оказывал значимый положительный эффект при блефароспазме и оромандибулярной дистонии у 2 пациенток, был умеренно эффективен при дистоническом треморе и эквинарусной динамической дистонической установке стопы у 1 пациентки, в том числе при повторных инъекциях. Отмечалась удовлетворительная переносимость инъекций ботулинического токсина.

Баклофен, рisperидон не оказали значимых положительных влияний на гиперкинезы (табл. 2).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Наше клиническое наблюдение обнаружило причинно-следственную связь употребления «крокодила» и возникновения неврологических нарушений. Нейротоксический агент в настоящее время достоверно неизвестен. Складывается впечатление о «крокодиле» как о мощном ингибиторе холинэстеразы за счет собственного фармакологического действия дезоморфина, о чем было сказано выше [24], а также возможного синтеза в кустарных условиях фосфорсодержащих органических соединений, которые могут обладать дополнительным ингибирующим действием на холинэстеразу [18].

Этиопатогенез может отличаться от токсического действия марганца, характерного для эфедроновой энцефалопатии, при этом клинические проявления весьма схожи, так как в обоих случаях происходит поражение структур экстрапирамидной системы [22, 23]. Данные нейровизуализации, в частности МРТ, показали схожую картину с эфедроновой энцефалопатией [22, 23]: двустороннее усиление МР-сигнала в режиме T1-ВИ, ослабление — в T2-ВИ от базальных ядер, среднего мозга,

Таблица 2 / Table 2

Эмпирическая терапия токсической дезоморфиновой энцефалопатии (собственные наблюдения) /  
Empiric therapy for toxic desomorphine encephalopathy (own observations)

Лекарственное средство	Число пациентов, <i>n</i>	Число пациентов с эффективностью симптомов ТДЭ, <i>n</i>					
		Паркинсонизм		Дистония		Постуральные нарушения	
Бипериден	11	11	±	11	+	0	-
Леводопа	8	3 5	+ ±	0	-	0	-
Амантадин	9	1	+	0	-	0	-
Ботулинический токсин типа А	3	0	-	3	+	0	-
Баклофен	1	0	-	0	-	0	-
Рisperидон	1	0	-	0	-	0	-

**Примечание.** «+» — эффективен; «±» — слабая эффективность или мало данных; «-» — неэффективен. ТДЭ — токсическая дезоморфиновая энцефалопатия.

**Note:** “+” — effective; “±” — weak efficiency or little data; “-” — ineffective. ТДЭ — toxic desomorphine encephalopathy.

а также мозжечка и таламуса. Схожие данные при ТДЭ были описаны ранее [19]. Данный факт может свидетельствовать о парамагнитном свойстве нейротоксического агента, однако есть данные, что схожая МР-картина может присутствовать при отравлении пестицидами (фосфорорганическими соединениями, ФОС) — ингибиторами холинэстеразы [29]. В другом исследовании отравление ФОС показало повышение МР-сигнала в режиме Т2-ВИ, что, впрочем, специфично также при некоторых случаях ТДЭ и может характеризовать реверсию МР-сигнала [25, 26]. D. Goel с соавт. [29] приводят вероятные механизмы изменения МР-сигнала при отравлении ФОС: избирательное связывание определенных ионов с пораженной областью, как при марганцевой интоксикации; отек и набухание клеток из-за дисфункции митохондрий, как при отравлении цианидом, или наличия большого количества отекающих клеток нейроглии (астроцитов) в локальном участке мозга. Возможно, токсические вещества «крокодила» могут иметь тропность к холинергическим нейронам подкорковых ядер и таламуса. Исчезновение данных сигналов в течение времени говорит об элиминации его из ЦНС, что было показано по результатам МРТ головного мозга в динамике, а также при первичном сканировании в сроки позже 3 лет от дебюта заболевания.

Наблюдение семейной пары, где оба супруга были зависимы от «крокодила» и, вероятно, принимали наркотик одного состава, показало следующие результаты. У мужчины преобладал акинетический синдром: МРТ и МСКТ головного мозга не выявили каких-либо отклонений. У женщины

преобладал гиперкинетический синдром в виде мультифокальной дистонии, дистонического хореоформного гиперкинеза верхних конечностей (тремора) по типу «бьющих крыльев»; МРТ головного мозга в Т1-режиме показала симметричное умеренное повышение сигнала от внутренних капсул с двух сторон в раннем периоде. Особенности нейровизуализации при ТДЭ, несомненно, требуют дальнейшего изучения.

Клинические проявления ТДЭ характеризовались экстрапирамидными и постуральными расстройствами, дизартрией, пирамидным синдромом. Наши данные соответствуют наблюдениям, описанным ранее [19]. При этом экстрапирамидные проявления заболевания в виде паркинсонизма и гиперкинетического синдрома преобладали и были наиболее инвалидизирующими. Можно также сказать об облигатном симптоме — постуральных нарушениях и резко положительном тесте на постуральную неустойчивость, который отмечался у всех наблюдаемых нами пациентов с ТДЭ. Клинические данные соотносятся с МРТ-картиной, где также преобладают изменения, характерные для поражения экстрапирамидной системы. Следует отметить, что ряд авторов отмечал сходную клиническую картину поражения экстрапирамидной системы при отравлении пестицидами (ФОС) — ингибиторами холинэстеразы [25, 26, 29].

Симптоматическая эмпирическая терапия наметила стратегические направления в выборе лекарственного средства. В случае преобладания акинетического синдрома следует рассмотреть применение амантадина и препаратов леводопы.



Есть определенная вероятность слабой эффективности или непродолжительного эффекта, как было показано в нашем наблюдении. Если имеется преобладание гиперкинетического синдрома (дистония, тремор), можно рассмотреть назначение холинолитиков, например биперидена и/или ботулинического токсина. Данный подход показал свою эффективность при эфедроновой энцефалопатии [22, 23]. Следует отметить, что наибольшая эффективность холинолитиков при ТДЭ может быть обусловлена уменьшением влияния ацетилхолина на холинергические структуры и выравниванием нейромедиаторного баланса между ацетилхолином и дофамином, который может лежать в основе клинических проявлений ТДЭ.

При тревоге и депрессии также могут быть полезными антидепрессанты.

Перспективным может быть использование дезинтоксикационной терапии в остром периоде, в том числе специфической (антидоты), например холинолитиков, что позволило бы избежать как общего, так нейротоксического воздействия «крокодила». Вопрос о применении данного подхода остается открытым.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До недавних пор наблюдалась тенденция существенного сокращения количества наркозависимых лиц, употребляющих «крокодил». В то же время на постсоветском пространстве существует большое количество пострадавших от этого суррогатного наркотика, в том числе больные с поражением нервной системы. Эти люди хотят полноценно интегрироваться в общество и быть полезными. Многие из них участвуют в волонтерской деятельности, оказывая помощь и поддерживая других наркозависимых «в борьбе» с наркотиком. Важными задачами врачебного сообщества и государства являются всестороннее содействие этой категории пациентов, исследование причин и последствий наркомании, а также разработка методов лечения и профилактики.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** 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.** 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 и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

**Funding source.** The study had no sponsorship.

**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.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. World Drug Report 2018 United Nations publication, Sales No. E.18.XI.9. Available from: <https://www.unodc.org/wdr2018/>
2. Grund JC, Latypov A, Harris M. Breaking worse: the emergence of Krokodil and excessive injuries among people who inject drugs in Eurasia. *Int J Drug Policy*. 2013;24(4):265–74. doi: 10.1016/j.drugpo.2013.04.007
3. Gilbert L, Primbetova S, Nikitin D, et al. Redressing the epidemics of opioid overdose and HIV among people who inject drugs in Central Asia: the need for a syndemic approach. *Drug Alcohol Depend*. 2013;132(01):S56–S60. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.07.017
4. Booth RE. “Krokodil” and other home-produced drugs for injection: a perspective from Ukraine. *Int J Drug Policy*. 2013; 24(4):277–278. doi: 10.1016/j.drugpo.2013.05.009
5. Otiashvili D, Tabatadze M, Balanchivadze N, Kirtadze I. Policing, massive street drug testing and poly-substance use chaos in Georgia — a policy case study. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*. 2016;11:4. doi: 10.1186/s13011-016-0049-2
6. Hearne E, Grund JC, van Hout MC, McVeigh J. A scoping review of home-produced heroin and amphetamine-type stimulant substitutes: implications for prevention, treatment, and policy. *Harm Reduct J*. 2016;13:14. doi: 10.1186/s12954-016-0105-2
7. Thekkemuriyi DV, John SG, Pillai U. “Krokodil” — a designer drug from across the Atlantic, with serious consequences. *Am J Med*. 2014;127(3):e1–2. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.09.030
8. Катаев С.С., Зеленина Н.Б., Шилова Е.А. Определение дезоморфина в моче // *Проблемы экспертизы в медицине*. 2007. Т. 7, № 1. С. 32–36. [Kataev SS, Zelenina NB, Shilova EA. Determination of desomorphine in urine. *Problems of Expertise in Medicine*. 2007;7(1):32–36. (In Russ).]
9. Eddy NB. Synthetic substances with morphinelike effect: clinical experience; potency, sideeffects, addiction liability. *Bull World Health Organ*. 1957;17(45):569–863.
10. Nordal A. Natural and synthetic drugs with morphine-like effects considered from a pharmacognostic point of view. *Bulletin on Narcotics*. 1956;VIII(1):18–27.
11. Neves JF, Alves EA, Soares JX, et al. Data analysis of “Krokodil” samples obtained by street-like synthesis *Data Brief*. 2016;6:83–88. doi: 10.1016/j.dib.2015.11.046
12. Zheluk A, Quinn C, Meylakhs P. Internet search and Krokodil in the Russian Federation: an infoveillance study. *J Med Internet Res*. 2014;16(9):e212. doi: 10.2196/jmir.3203
13. Alves EA, Soares JX, Afonso CM, et al. The harmful chemistry behind “krokodil”: street-like synthesis and product analysis. *Forensic Sci Int*. 2015;257:76–82. doi: 10.1016/j.forsciint.2015.07.042

14. Alves EA, Grund JC, Afonso CM, et al. The harmful chemistry behind Krokodil (desomorphine) synthesis and mechanisms of toxicity. *Forensic Science Int.* 2015;249:207–213. doi: 10.1016/j.forsciint.2015.02.001
15. Gahr M, Freudenmann RW, Hiemke C, et al. Desomorphine goes “crocodile”. *J Addict Dis.* 2012;(31):407–412.
16. Thekkemuriyi DV, John SG, Pillai U. “Krokodil” — a designer drug from across the Atlantic, with serious consequences. *Am J Med.* 2014;127:e1–e2.
17. Azbel L, Dvoryak S, Altice FL. “Krokodil” and what a long strange trip it’s been. *Int J Drug Policy.* 2013;24:279–280.
18. Alves EA, Brandro P, Neves JF, et al. Repeated subcutaneous administrations of krokodil causes skin necrosis and internal organs toxicity in Wistar rats: putative human implications. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2017;32:e2572. doi: 10.1002/hup.2572
19. Мухамедзянова Р.И., Белопасов В.В., Куликов И.А., Корецкая Л.Р. Неврологические проявления дезоморфиновой наркомании // *Неврология и нейрохирургия Восточной Европы.* 2012. № 4. С. 13–20. [Mukhametzhanova RI, Belopasov VV, Kulikov IA, Koretskaya LR. Neurological manifestations of deomorphine addiction. *Neurology and Neurosurgery of Eastern Europe.* 2012;(4):13–20. (In Russ).]
20. Abbruscato TJ, Trippier PC. DARK classics in chemical neuroscience: methamphetamine. *ACS Chem Neurosci.* 2018;9(10):2373–2378. doi: 10.1021/acschemneuro.8b00123
21. Methamphetamine — Department of Electrical Engineering. *Pharmacology.* P. 1–19. Available from: [https://studyres.com/doc/7831317/methamphetamine---department-of-electrical-engineering?\\_cf\\_chl\\_managed\\_tk\\_\\_=pmd\\_6506df0f08f37db11198c6ebd525ca06f45a6434-1628698283-0-gqNtZGzNAw2jcnBszRE6#](https://studyres.com/doc/7831317/methamphetamine---department-of-electrical-engineering?_cf_chl_managed_tk__=pmd_6506df0f08f37db11198c6ebd525ca06f45a6434-1628698283-0-gqNtZGzNAw2jcnBszRE6#)
22. Левин О.С. Эфедроновая энцефалопатия // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2005. Т. 105, № 7. С. 12–20. [Levin OS. Ephedron encephalopathy. *Journal of Neurology and Psychiatry named after C.C. Korsakov.* 2005;105(7):12–20. (In Russ).]
23. Левин О.С., Датиева В.К. Применение биперидена (акинетона) у больных эфедроновой энцефалопатией // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013. Т. 113, № 8. С. 33–37. [Levin OS, Datieva VK. The use of biperiden (akineton) in patients with ephedron encephalopathy. *Journal of Neurology and Psychiatry named after C.C. Korsakov.* 2013;113(8):33–37. (In Russ).]
24. Wright CI, Sabine JC. The inactivation of cholinesterase by morphine, dilaudid, codeine and desomorphine. *J Pharm Exp Ther.* 1943;78:375–385.
25. Hsieh BH, Deng JF, Ger J, Tsai WJ. Acetylcholinesterase inhibition and the extrapyramidal syndrome: a review of the neurotoxicity of organophosphate. *NeuroToxicology.* 2001;22:423–427. doi: 10.1016/s0161-813x(01)00044-4
26. Panda AK, Kiran BK, Lomesh BL. Extrapyramidal syndrome. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2013009752. doi: 10.1136/bcr-2013-009752
27. Kim J, Ham S, Hong H, et al. Brain reward circuits in morphine addiction. *Mol Cells.* 2016;39(9):645–653. doi: 10.14348/molcells.2016.0137
28. Colleen A. McClung. The molecular mechanisms of morphine addiction. *Rev Neurosci.* 2006;17:393–402.
29. Goel D, Singhal A, Srivastav KR, et al. Magnetic resonance imaging changes in a case after acute organophosphate poisoning. *Neurol India.* 2006;54:207–209.

**ОБ АВТОРАХ**

Автор, ответственный за переписку:

**Нартов Сергей Эдуардович;**

адрес: Российская Федерация, 656031, Барнаул, Социалистический пр-т, д. 116А;

e-mail: nartowv@mail.ru; eLibrary SPIN: 9018-1882;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2070-609X>

Соавторы:

**Пархоменко Екатерина Васильевна**, к.м.н., доцент;

e-mail: parekva@mail.ru; eLibrary SPIN: 5333-6031;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0489-9845>

**Екушева Евгения Викторовна**, д.м.н. профессор;

e-mail: ekushevaev@mail.ru; eLibrary SPIN: 8828-0015;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>

**Карпов Денис Юрьевич**, к.м.н.;

e-mail: dr\_karpov@list.ru

**AUTHORS' INFO**

The author responsible for the correspondence:

**Sergey E. Nartov, MD;**

address: 116A Sotsialisticheskiy pr-t, Altai Region, Barnaul, 656031, Russia;

e-mail: nartowv@mail.ru; eLibrary SPIN: 9018-1882;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2070-609X>

Co-authors:

**Ekaterina V. Parkhomenko, MD, PhD, Associate Professor;**

e-mail: parekva@mail.ru; eLibrary SPIN: 5333-6031;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0489-9845>

**Evgenia V. Ekusheva, MD, PhD, Professor;**

e-mail: ekushevaev@mail.ru; eLibrary SPIN: 8828-0015;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>

**Denis Yu. Karpov, MD, PhD;**

e-mail: dr\_karpov@list.ru

## РЕАБИЛИТАЦИЯ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

© А.С. Голота<sup>1</sup>, Т.А. Камилова<sup>1</sup>, С.В. Макаренко<sup>1,2</sup>, А.М. Сарана<sup>2,3</sup>, С.Г. Щербак<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Пандемия COVID-19 затронула всю систему здравоохранения — от службы неотложной помощи, отделений интенсивной терапии, терапевтических отделений, амбулаторного лечения до ухода на дому. Пандемия продолжается и становится причиной большого количества пациентов с COVID-19-ассоциированным синдромом последствий интенсивной терапии, страдающих физическими, психическими и когнитивными нарушениями, угрожающими их возвращению к нормальной жизни. Сложность и тяжесть заболевания у пациентов, выздоравливающих после тяжелой формы COVID-19, требуют согласованного и систематического подхода, который должен применяться как можно раньше на этапе выздоровления. Учитывая полиорганную дисфункцию, слабость, легочные, неврологические, нервно-мышечные, когнитивные и психические осложнения, специалисты по реабилитации играют важную роль в процессе выздоровления людей с COVID-19. Осложнения COVID-19 могут быть уменьшены с помощью (1) междисциплинарной реабилитации, которая начинается на ранней стадии и продолжается в течение всего периода пребывания в больнице; (2) обучения пациентов и членов семей самопомощи после выписки из реабилитационного стационара; (3) продолжения реабилитационного лечения в амбулаторных и домашних условиях очно либо с помощью телемедицины.

**Ключевые слова:** COVID-19; коронавирус; SARS-CoV-2; пандемия; физическая и реабилитационная медицина.

**Для цитирования:** Голота А.С., Камилова Т.А., Макаренко С.В., Сарана А.М., Щербак С.Г. Реабилитация в условиях пандемии COVID-19. *Клиническая практика*. 2022;13(1):42–65. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract79364>

Поступила 30.08.2021

Принята 26.01.2022

Опубликована 10.02.2022

## REHABILITATION DURING THE COVID-19 PANDEMIC

© A.S. Golota<sup>1</sup>, T.A. Kamilova<sup>1</sup>, S.V. Makarenko<sup>1,2</sup>, A.M. Sarana<sup>2,3</sup>, S.G. Scherbak<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg City Hospital No 40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Health Committee of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russian Federation

The COVID-19 pandemic has affected the entire healthcare system, from emergency care, intensive care units, internal medicine wards, outpatient care to home care. The pandemic continues and brings a large number of patients with COVID-19-associated postintensive care syndrome suffering from physical, mental and cognitive impairments that threaten their return to normal life. The complexity and severity of illness in patients recovering from severe COVID-19 requires a coordinated and systematic approach to be applied as early as possible during the recovery phase. Considering the multiorgan dysfunction, debility, pulmonary, neurological, neuromuscular and cognitive complications, rehabilitation professionals can play an important role in the recovery process for individuals with COVID-19. Complications of COVID-19 can be reduced by (1) multidisciplinary rehabilitation, which begins early and continues throughout the hospital stay; (2) providing patient/family education for self-care after discharge from inpatient rehabilitation, and (3) continuing rehabilitation care in the outpatient setting, and at home either in person or with the help of telerehabilitation.

**Keywords:** COVID-19; coronavirus; SARS-CoV-2; pandemic; physical and rehabilitation medicine.

**For citation:** Golota AS, Kamilova TA, Makarenko SV, Sarana AM, Scherbak SG. Rehabilitation during the COVID-19 Pandemic. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(1):42–65. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract79364>

Submitted 30.08.2021

Revised 26.01.2022

Published 10.02.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 продолжает создавать огромные проблемы для врачей и пациентов во всем мире. У 4–11% инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2 развивается тяжелая форма COVID-19, требующая неотложной госпитализации и респираторной поддержки — вплоть до проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [1]. Смертность от COVID-19 составляет 3–5%, по новым сообщениям — до 9%, в отличие от гриппа (0,1%) [2]. Из-за пандемии COVID-19 многие страны применили социальное дистанцирование или полную изоляцию, что является единственной эффективной мерой, позволяющей избежать одновременного заражения большого числа людей, чтобы не превысить возможности профильных стационаров. Карантин заставил население вести малоподвижный образ жизни, который приводит к значительным физиологическим изменениям [3, 4]. Известно, что регулярные физические упражнения действуют как модулятор иммунной системы, снижая частоту, интенсивность симптомов и смертность при вирусных инфекциях, включая COVID-19 [5]. Регулярные занятия спортом, физическая активность могут улучшить психическое и социальное благополучие людей во время пандемии COVID-19 [6].

Быстрое и непредсказуемое распространение болезни имеет особое и значительное влияние на сектор реабилитации. Здравоохранение сталкивается с растущим числом пациентов с осложнениями и инвалидностью, связанными с COVID-19, и требуется быстрое реагирование специалистов в области физиотерапии и реабилитации. Поскольку пандемия COVID-19 продолжается, существует острая необходимость в создании адекватно обеспеченных ресурсами междисциплинарных методов реабилитационного лечения после COVID-19 [7]. Реабилитация потребуется после выписки из стационара многим выжившим после COVID-19, особенно пожилым людям с серьезными проблемами со здоровьем и 50% пациентов с тяжелой формой COVID-19 [8]. Кроме того, реабилитация потребуется тем, кто потерял физическую форму в результате ограничений в передвижении, социальной изоляции и отсутствии доступа к медицинскому обслуживанию для лечения уже существующих или новых заболеваний, не связанных с COVID-19. В такой ситуации у реабилитологов, как и у многих врачей других специальностей, появилось осознание того, что традиционные источники информации и научных знаний, такие как руководства и реко-

мендации, полезны, но недостаточны для того, чтобы противостоять текущей пандемии, многие из них устарели и должны быть изменены в соответствии с обстоятельствами.

## РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСЛЕ COVID-19

По опыту больницы университета Джонса Хопкинса (Мэриленд, США), из всех госпитализированных пациентов с COVID-19 в реабилитации нуждались 60–70% [9]. Пандемия привела к активному превращению специалистов по реабилитации в экспертов по COVID-19. Многие авторы рассказывают, что они учились и приспосабливались в режиме реального времени во время этого кризиса, в надежде, что их опыт облегчит работу другим по мере развития пандемии. Итальянское общество реабилитологов (Italian Society of Physical and Rehabilitation Medicine) организовало еженедельные вебинары (Covinars), которые смотрят сотни зрителей в прямом эфире и тысячи — в записи. Это привело к обмену опытом и полезной практической информацией [10].

COVID-19 — преимущественно респираторное заболевание с мультисистемными проявлениями, которое в некоторых случаях требует полной реабилитации при участии мультидисциплинарной бригады. Для пациентов с COVID-19 реабилитация должна быть направлена на облегчение симптомов одышки, психологического стресса, улучшения физического состояния и качества жизни. Планы реабилитационного лечения должны быть индивидуализированы в соответствии с потребностями пациента с учетом его сопутствующих заболеваний. В процессе реабилитации пациенты должны проходить обследование. Прогнозируется, что 45% пациентов, выписанных из больницы, потребуется поддержка со стороны здравоохранения, а 4% — реабилитация в условиях стационара. По возможности реабилитацию следует начинать в отделении интенсивной терапии (ОИТ). Последствия у тех, кто выжил после этого заболевания, будут доминировать в медицинской практике в течение многих лет. У многих переживших COVID-19, которым потребовалась интенсивная терапия, могут развиться физические, психологические и когнитивные нарушения. (Специфические рекомендации будут рассмотрены в соответствующих разделах данного обзора).

Группа специалистов по физиотерапии и реабилитации из 11 стран Европы и Северной Америки поделилась своим клиническим опытом работы

с пережившими COVID-19 и организации реабилитационных услуг. Наиболее важными последствиями тяжелых форм COVID-19 являются (1) респираторные; (2) когнитивные и неврологические (центральная и периферическая нервная система); (3) нарушение приспособительных реакций; (4) миопатия и невропатия; (5) дисфагия; (6) скованность и боль в суставах; (7) психиатрические [11].

У пациентов с COVID-19, которым требуется реабилитация после ОИТ, имеются симптомы, общие для других пациентов ОИТ, включая одышку, беспокойство, депрессию, длительную боль, нарушение физической функции и низкое качество жизни. Такое сочетание физических, когнитивных и психологических проблем известно как синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром) [12, 13]. Следует рассмотреть целостный подход к реабилитации этих пациентов. Инфекционная природа COVID-19 представляет собой дополнительную сложность во время ранней реабилитации из-за необходимости соблюдать меры профилактики инфекций и использовать не только меры индивидуальной защиты персонала, такие как средства индивидуальной защиты, но и инженерные меры, такие как портативные устройства с фильтрацией частиц и вентилируемое изголовье, которое втягивает в фильтр воздух, выдыхаемый пациентом в постели [14].

#### **Как COVID-19 изменяет функции организма**

По степени тяжести COVID-19 варьирует от бессимптомной инфекции до крайне тяжелого, потенциально смертельного заболевания. Тяжелая форма COVID-19 — гиперовоспалительное состояние, которое может вызвать полиорганную дисфункцию, включая миокардит, сердечную недостаточность и саркопению (потерю мышечной массы и силы) [15]. После разрешения острой фазы COVID-19 физические и психологические нарушения часто сохраняются в течение длительного периода и способствуют возникновению сложной и многофакторной инвалидности, требующей мультимодального реабилитационного лечения. Неврологические проявления COVID-19 имеют особое значение для реабилитации. Делирий, часто тяжелый и продолжительный, синдром Гийена–Барре и энцефалит встречаются чаще у пожилых людей [16]. Кроме того, пациенты, пережившие тяжелое заболевание, могут страдать от посттравматического стрессового расстройства, осложненного когнитивным и психологическим дефицитом [15]. Пред-

варительные данные о выживших после COVID-19 указывают на высокую распространенность посттравматического стрессового расстройства (28%), тревоги (42%) и депрессии (31%) через месяц после госпитализации [7].

Во многих странах в попытке сдержать пандемию реализована стратегия «социальной изоляции», которая ограничивает передвижение и социальные контакты. Пожилые люди (особенно немощные) подвергаются даже более строгой изоляции, чем население в целом. Малоподвижное поведение подвергает их риску ухудшения физической формы, нарушения равновесия, падений и/или новых проблем с психическим здоровьем. Кроме того, приостановлено оказание обычной медицинской и социальной помощи, чтобы привлечь ресурсы на борьбу с COVID-19, отложены плановые медицинские вмешательства. В совокупности эти проблемы ухудшают физическое и психологическое состояние миллионов людей, которые напрямую не пострадали от инфекции COVID-19. Неэкстренные программы реабилитации также были приостановлены, поэтому стратегия реабилитации во время пандемии COVID-19 должна учитывать как потребности в реабилитации после COVID-19, так и потребности тех, кто нуждается в реабилитации по причинам, не связанным с COVID-19. Невыполнение этого требования может привести к худшим результатам для тех, кто заболевает COVID-19 в будущих волнах пандемии [15].

#### **Выявление и стратификация нуждающихся в реабилитации**

По мере того как увеличивается число людей, перенесших COVID-19, необходим скоординированный и адекватно обеспеченный ресурсами подход к реабилитации на этапе восстановления, чтобы справиться с долгосрочными последствиями инфекции COVID-19. Каждому пациенту требуется индивидуальная программа, включающая в себя лечебную физкультуру, контроль одышки, энергосбережение, функциональную реабилитацию и психологическую поддержку. Такая программа может быть эффективно реализована только мультидисциплинарной бригадой специалистов, которая должна включать в себя физических терапевтов, физиотерапевтов, трудотерапевтов, диетологов, психологов, логопедов (коррекция функции глотания пациента и его способности переносить различные диеты) и медсестер соответствующей специализации.

Недостаток физической активности является фактором риска неинфекционных заболеваний и развития осложнений. Пациенты могут не знать, как и когда вернуться к физической активности после COVID-19 и безопасно ли это. Прежде чем рекомендовать им вернуться к физической активности, необходимо стратифицировать риски. Пациенты с продолжающимися симптомами, пациенты, перенесшие тяжелую форму COVID-19, и/или пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе нуждаются в дальнейшей клинической оценке. На данный момент нет четкого представления относительно параметров выздоровления после перенесенного COVID-19, но предварительные исследования выявили несколько ключевых проблем [17]:

- 1) возможность повреждения сердца, в том числе вирусного миокардита (выполнение упражнений при миокардите связано с повышенным риском смертности);
- 2) тромбэмболические осложнения COVID-19;
- 3) долгосрочные последствия COVID-19 для легочной функции в настоящее время неизвестны, но данные об эпидемии коронавируса SARS-CoV 2003 г. свидетельствуют о стойких нарушениях функции легких и снижении переносимости физических упражнений;
- 4) психиатрические явления, такие как психоз, посттравматическое стрессовое расстройство, тревожность и депрессия.

Необходим баланс между физической активностью, полезной для здоровья, и потенциальным риском сердечных или других последствий. Подход, основанный на стратификации рисков, учитывает, готов ли человек вернуться к физической активности. Именно поэтому все специалисты согласны с тем, что возвращение к упражнениям или спортивным занятиям должно происходить только после бессимптомного периода продолжительностью не менее 7 дней, и будет закономерно применять это правило к любой значительной физической активности. Возвращение к физической активности должно быть постепенным и основанным на субъективной переносимости занятий. После того как пациент стратифицирован по риску, можно использовать поэтапный подход для повышения уровня физической активности до исходного или рекомендованного уровня [17].

**Этапы 1–2:** лечебная физкультура начинается с упражнений низкой интенсивности в течение как минимум 2 нед. Пациенты оценивают свое субъек-

тивное ощущение напряжения, включая одышку и утомляемость, по шкале от 6 (полное отсутствие нагрузки) до 20 (максимальное напряжение) баллов. Упражнения легкой интенсивности эквивалентны 11 баллам, когда человек чувствует минимальные или легкие нагрузки. На этом уровне он способен без труда вести полноценный разговор. К занятиям этого этапа относятся легкая ходьба, упражнения на равновесие, йога, дыхательные упражнения, растяжение и легкие упражнения<sup>1</sup>. Рекомендуется отвести 7 дней на упражнения очень низкой интенсивности, включая упражнения на гибкость и дыхательные упражнения, до тех пор, пока человек чувствует себя способным их выполнять (этап 1), а затем еще 7 дней на упражнения легкой интенсивности, такие как ходьба и легкая йога, с постепенным увеличением на 10–15 мин в день (этап 2).

**Этапы 3–4:** переход к более сложным двигательным упражнениям в зависимости от способностей, которые были у человека до болезни. На этапе 3 это могут быть два 5-минутных блока активности (быстрая ходьба, подъем и спуск по лестнице, бег трусцой, плавание или езда на велосипеде), разделенные интервалом восстановления. Пациент не должен чувствовать, что упражнение «трудное», и мог поддерживать беседу. В дальнейшем по мере возможности добавляют по одному блоку в день. Этап 4 будет включать в себя более сложные движения на координацию, силу и равновесие, такие как бег с изменениями направления, шагами в сторону, шарканьем и упражнениями с собственным весом, но без ощущения тяжести. После завершения этапа 4 пациент должен почувствовать себя способным вернуться к своему базовому (до болезни) уровню активности.

На каждый этап отводятся минимум 7 дней, чтобы предотвратить резкое увеличение тренировочной нагрузки. Однако пациент должен оставаться на том этапе, на котором он чувствует себя комфортно, столько, сколько необходимо. Если пациент не чувствует себя восстановленным через 1 ч после тренировки и на следующий день у него одышка, аномальная частота сердечных сокращений (ЧСС), психологический дискомфорт, или человек не достигает ожидаемого прогресса, следует вернуться к более раннему этапу активности. Во многих случаях может потребоваться психологическая поддержка. Новое развитие симптомов, включая кашель, одышку, сердцебиение и лихорадку,

<sup>1</sup> Режим доступа: <https://www.nhs.uk/live-well/exercise/flexibility-exercises/>. Дата обращения: 15.02.2022.

указывает на необходимость прекратить занятия и возобновить их, когда симптомы исчезнут [17].

Чтобы сформулировать план лечения и выбрать соответствующие реабилитационные вмешательства, реабилитологи больницы университета Джонса Хопкинса разделяют пациентов на 3 группы в зависимости от их функционального статуса перед госпитализацией и уровня активности в баллах (Activity Measure for Post-Acute Care, AM-PAC) при первоначальной оценке: (1) усиленное восстановление после COVID-19; (2) интенсивная больничная реабилитация (Acute Hospital Rehabilitation Intensive Service, ARISE); (3) стандарт лечения [9].

*Усиленное восстановление после COVID-19.* Пациенты этой категории имеют оценку AM-PAC >21, получают 3 ежедневных сеанса индивидуальной терапии, а затем включаются в план посещений не реже 1 раза в неделю, чтобы гарантировать отсутствие функционального регресса и обеспечить безопасную выписку. При необходимости эти пациенты получают ежедневное телемедицинское обучение упражнениям с упором на укрепление и тренировку выносливости, а также упражнениям на мобильность, активность и глотание, которые должны выполняться вне терапевтических сеансов.

Группа *интенсивной реабилитации в больнице* определяется как пациенты, имеющие оценку AM-PAC 13–21 и нуждающиеся в более сложной ежедневной интенсивной реабилитационной терапии, которые принимают только пюре или густые жидкости. Пациенты с впервые возникшими когнитивными нарушениями также попадают в эту группу. Физиотерапевт периодически осматривает пациента для координации медицинской и реабилитационной помощи. Кроме того, пациенты получают программы упражнений на мобильность, активность и глотание, которые должны выполняться вне терапевтических сеансов при содействии медсестер. Основная цель этой группы — предотвратить функциональное ухудшение и ускорить восстановление с целью возвращения домой или перевода в стационарные реабилитационные учреждения.

*Стандарт лечения.* Если исходные показатели базовой мобильности и ежедневной активности пациента AM-PAC находятся в диапазоне 6–12, пациенту требуется полный уход и помощь для выполнения основных задач мобильности и активности. План реабилитационного лечения включает в себя позиционирование для предотвращения осложнений (например, контрактур и пролежней). Пациен-

ты, получающие обычную или полуголодную диету и/или имеющие когнитивные или речевые дефициты, также попадут в эту группу.

### **Модели комплексной стационарной реабилитации**

Комплексная программа реабилитации, охватывающая все этапы лечения: ОИТ, отделения неотложной помощи и отделение комплексной стационарной реабилитации, разработана специалистами больницы университета Джонса Хопкинса для обеспечения соответствующего уровня реабилитационной помощи, чтобы предотвратить дальнейшее ухудшение состояния пациента во время пребывания в больнице, облегчить функциональное восстановление и справиться с нарушениями, вторичными по отношению к инфекции COVID-19. Важно отметить, что одной из целей дополнительной программы было поддержание социального дистанцирования за счет использования телемедицинских технологий. В больнице университета Джонса Хопкинса разработали 2 варианта ухода за пациентами с COVID-19, которые нуждаются в комплексной реабилитации [9].

*Традиционная ранняя комплексная стационарная реабилитация (РКСР).* На РКСР поступают пациенты, соответствующие следующим критериям: (1) отрицательный результат теста на COVID-19 как минимум в двух последовательных носоглоточных мазках, взятых не менее чем с 24-часовым интервалом; (2) отсутствие лихорадки более 24 ч без использования жаропонижающих средств.

*Расширенная ранняя комплексная стационарная реабилитация (рРКСР)* создана для оказания помощи клинически стабильным пациентам, которые соответствуют критериям РКСР, но имеют положительные тесты на COVID-19. Пациенты получают физиотерапию, эрготерапию, терапию речевой патологии, психологическую или нейропсихологическую помощь. Медицинская бригада осматривает пациента 3 раза в неделю, если не требуется более частое обследование. Срок пребывания в рРКСР составляет 5–7 дней.

Большая часть потребностей пациентов с COVID-19 в реабилитационном лечении связана с нарушением функции легких и повышенной утомляемостью. Если пациент не может переносить 3 ч реабилитационного лечения в день, принятые в РКСР, проводят 2 ч реабилитационного лечения в день с разбивкой на 30–60-минутные сеансы с постепенным увеличением общей продолжи-

тельности до 3 ч в зависимости от переносимости. Перед выпиской для пациента составляют индивидуальный план домашних упражнений и назначают наблюдение физиотерапевта, чтобы оценить соблюдение домашних программ и дальнейший прогресс в домашних условиях.

### **Синдром последствий интенсивной терапии**

ПИТ-синдром характеризуется стойкими физическими, когнитивными и психологическими нарушениями, которые влияют на качество жизни после перевода из ОИТ в терапевтическое отделение. Клиницисты должны проводить скрининг на ПИТ-синдром у всех выживших после крайне тяжелого заболевания, особенно у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Несмотря на преодоление стрессовых факторов, связанных с тяжелым заболеванием, у выживших часто остаются физические, когнитивные и психологические последствия, испытываемые через несколько недель или месяцев после выписки, которые еще долгое время существенно влияют на качество жизни. Всемирно известный исследователь сепсиса доктор Derek C. Angus описал эти последствия как «скрытую катастрофу в области общественно-здравоохранения» (цитируется по [18]). Поскольку 5% пациентов с COVID-19 госпитализируют в ОИТ по поводу ОРДС, и ПИТ-синдром развивается более чем у 75% выживших после ОРДС, важно диагностировать ПИТ-синдром у выживших.

ПИТ-синдром — это группа проблем, с которыми могут столкнуться люди, пережившие опасное для жизни заболевание. Этиология ПИТ-синдрома считается многофакторной и связана с тяжелыми воспалительными состояниями, такими как сепсис и ОРДС, длительной госпитализацией в ОИТ, ИВЛ, приемом стероидных и седативных препаратов, плохим гликемическим контролем, длительной неподвижностью, нарушением циркадного ритма [19] и ранее существовавшими коморбидными состояниями. Этот синдром включает в себя миопатию критических состояний, невропатию критических состояний, потерю мышечной массы, недостаточность питания и нарушения эмоционального и психического здоровья. Когнитивные и психологические последствия ПИТ-синдрома включают в себя тревогу, депрессию, возбуждение, бессонницу, кошмары, социальную непричастность, нарушение способности выполнять повседневную деятельность, нарушение внимания, памяти, скорости обработки данных, способности к целенаправлен-

ной деятельности и зрительно-пространственного восприятия. Сама по себе депрессия может иметь серьезные последствия для здоровья в долгосрочной перспективе. Известно, что депрессия на 47% повышает риск смерти в течение первых 2 лет после выписки. Через год после выздоровления от тяжелого заболевания с ОРДС у 55% пациентов выявлена определенная степень когнитивных нарушений. Помимо снижения физических возможностей и необычных эмоциональных реакций, пациенты сообщали о разнообразных болевых ощущениях и нарушениях сна через 6 мес после выписки. У 100% выживших наблюдались неврологические или поведенческие нарушения, которые влияют на качество их жизни после выписки. Тяжелая форма COVID-19 связана с такими неврологическими проявлениями, как инсульт, нарушение сознания и повреждения скелетных мышц. Сложность и тяжесть заболевания у пациентов, выздоравливающих после тяжелой формы COVID-19, требует подхода, который будет реализован как можно раньше на этапе выздоровления согласованным и систематическим образом [9]. Симптомы, соответствующие ПИТ-синдрому, наблюдались у 64% пациентов через 3 мес и у 56% через 12 мес после выписки [18]. Учитывая распространенность когнитивных проблем у лиц, переживших ОРДС, настоятельно рекомендуется исследование способности к целенаправленной деятельности и кратковременной памяти. Реабилитологи должны также учитывать влияние психиатрических осложнений COVID-19 на долгосрочное функционирование пациентов. Следует отметить, что большинство медицинских работников не имеют формальной подготовки по оказанию психиатрической помощи, поэтому эту работу следует выполнять в сотрудничестве с психиатрами и психологами. Рекомендуется: регулярно обследовать пациентов и персонал на предмет выявления признаков депрессии и/или суицидальности; поддерживать использование телеконсультаций для психологической оценки и помощи, а также для общения между пациентами и их семьями [11].

По результатам метаанализа 52 исследований ( $n=10015$ ), частота возвращения к работе выживших после тяжелого заболевания составила 33% через 3 мес, 55% через 6–12 мес и 68% через 60 мес, независимо от диагноза (с/без ОРДС) и региона (Европа, Северная Америка, Австралия / Новая Зеландия) [20]. Вернуться к работе выжившим не позволяют снижение легочной функции,



снижение силы дыхательных мышц и мышц конечностей и ограниченная способность выполнять повседневную деятельность. Части пациентов после тяжелого заболевания не удается восстановить состояние здоровья до предшествовавшего болезни уровня, невзирая на полноценную реабилитацию.

Отсутствие диагностических кодов в ныне действующей 10-й версии Международной классификации болезней (МКБ-10) для ПИТ-синдрома делает невозможным исследование эпидемиологии этих состояний. Клиницисты и исследователи интенсивной терапии обеспокоены тем, что недостаточное внимание уделяется своевременному выявлению и реабилитационным мерам, направленным на устранение долгосрочных нарушений. ПИТ-синдрому уделяется значительное внимание в научной литературе, но сохраняется разрыв между исследованиями и внедрением передовых практик, направленных на оценку и лечение этого состояния после перевода из ОИТ в терапевтическое отделение. Возможность диагностировать и кодировать пациентов с ПИТ-синдромом позволит разрабатывать научно обоснованные лечебные вмешательства. В МКБ-10 внесен необязательный дополнительный код U09 (Состояние после COVID-19 неуточненное), который позволяет только установить связь с COVID-19 и используется для описания ранней фазы COVID-19, подтвержденной или вероятной, а также периода, когда человек уже не болеет COVID-19. Его нельзя использовать в случаях, когда COVID-19 все еще присутствует [21].

Средняя продолжительность ИВЛ для COVID-19-ассоциированного ОРДС больше обычной и составляет в среднем 20 дней [22]. Пациентам с COVID-19-ассоциированным ОРДС часто требуется высокое положительное давление в конце выдоха, что может привести к дальнейшему повреждению альвеол из-за баротравмы [23]. Увеличение продолжительности ИВЛ и глубокая седация связаны с ухудшением физических и когнитивных функций и слабостью. Таким образом, ПИТ-синдром является проблемой, с которой сталкивается большая часть пациентов ОИТ [9]. Представление о том, что пациенты, получавшие интенсивную терапию и ИВЛ в течение нескольких недель, могут быть выписаны домой без дополнительной медицинской помощи, является опасной иллюзией. Следует помнить о том, что преждевременный перевод потенциально нестабильного пациента на реабилитацию увеличивает риск повторной госпитализации в ОИТ. Международная группа специалистов по

физической и реабилитационной медицине предлагает следующие критерии приема в реабилитационное отделение [11]: не менее 72 ч без лихорадки и жаропонижающих препаратов; стабильные частота дыхания и сатурация; клинические и/или радиологические доказательства стабильности (компьютерная томография или ультразвуковое исследование легких).

Большинство пациентов с пост-COVID-19 ПИТ-синдромом прикованы к постели и страдают одышкой. Они могут достичь стабильного клинического состояния, но по-прежнему испытывать усталость и одышку при минимальных усилиях или даже в состоянии покоя. Им требуется респираторная поддержка, в основном назальная канюля и маска Вентури. Метаболиты молочной кислоты могут накапливаться в мышцах вследствие усталости дыхательных мышц и задействования дополнительных мышц, брюшного дыхания и тахипноэ для сохранения вентиляции. Кроме того, применение положительного экспираторного давления может быть причиной альвеолярной баротравмы, которая нарушает респираторный обмен и процесс выздоровления у пациентов с COVID-19.

C. Cursi и соавт. [24] провели исследование с целью охарактеризовать функцию легких и статус инвалидности пациентов с пост-COVID-19 ПИТ-синдромом и предложили индивидуализированный протокол ранней реабилитации, направленный на уменьшение одышки и улучшение мышечной функции, исходя из необходимости ранней реабилитации стационарных пациентов с COVID-19 в фазе выздоровления после тяжелой дыхательной недостаточности. Протокол адаптирован с точки зрения функции легких к индивидуальным потребностям пациентов с COVID-19 в пост-остром периоде с измененным соотношением парциального давления кислорода и фракции вдыхаемого кислорода ( $PaO_2/FiO_2$ ) и состоит из двух 30-минутных сеансов в день в течение 2–3 нед, которые должны быть адаптированы для двух групп пациентов на основе потребностей в ИВЛ и расчетной  $FIO_2$  при поступлении: (1) пациенты, носящие кислородную маску ( $FiO_2$  40–60%); (2) пациенты без кислородной поддержки или носящие носовые канюли ( $FiO_2$  21–40%).

Критерии включения: (1) взрослые пациенты (старше 18 лет); (2) диагноз вирусного интерстициального заболевания легких на основании рентгенологических признаков помутнения типа матового стекла при компьютерной томографии (КТ) грудной клетки; (3) пациенты с положительным результатом

теста на SARS-CoV-2 в мазках из носа и глотки, госпитализированные в ОИТ; (4) клиническая стабильность больного, определяемая способностью к активной мобилизации в постели без снижения  $SpO_2$  ниже 90%; (5) полный отказ от седативных и антипсихотических препаратов. Из исследования исключили пациентов с (1) респираторными расстройствами; (2) когнитивными нарушениями; (3)  $FiO_2 > 60\%$ ; (4) потребностью в устройствах постоянного положительного давления в дыхательных путях; (5) признаками сердечно-сосудистой недостаточности. Основными критериями оценки результатов были легочная функция и статус инвалидности (индекс Бартел) у пациентов с COVID-19, поступивших в реабилитационное отделение.

**Пациенты с  $FiO_2$  40–60%.** Положение лежа на животе или полусидячее положение (как при орпноэ), обеспечивает лучшую системную оксигенацию у пациентов этой категории. Прикроватная терапия состоит из пассивных и активных упражнений на диапазон движений конечностей, упражнений на растяжение и сгибание/разгибание конечностей. Следует избегать патологической ретракции мышц и сухожилий и осуществлять профилактику эмболических осложнений, часто встречающихся у пациентов с COVID-19. Легочная реабилитация включает в себя контроль дыхания, упражнения на координацию мышц грудной клетки и живота для снятия перегрузки вспомогательных дыхательных мышц и правильного функционирования диафрагмы, а также методы, обеспечивающие санацию бронхиального дерева.

**Пациенты с  $FiO_2$  21–40%.** Для пациентов этой категории, имеющих в дальнейшем лучшие функциональные способности, предложен протокол реабилитации, включающий в себя активные упражнения, выполняемые в постели, для восстановления подвижности и мышечной силы. После достижения способности сохранять положение стоя пациенты должны выполнять тренировку равновесия в статике и динамике по специальной программе для предотвращения падений, включая упражнения низкой интенсивности для мышц конечностей и туловища, принимая во внимание возможность одышки или утомляемость даже после минимальных действий. Пациентам, способным сохранять положение стоя и обладающим достаточной мышечной силой и респираторной функцией, можно выполнять тренировку ходьбы. Легочная реабилитация должна включать в себя тренировку расширения грудной клетки, форсированный вдох/выдох, стимулирую-

щий спирометр и применение положительного экспираторного давления.

Реабилитационное лечение следует прекратить при появлении симптомов, указывающих на клиническое развитие заболевания, таких как высокая температура, усиление одышки, тахипноэ (>30 вдохов в минуту), снижение сатурации на 4% или более во время физических упражнений и признаки респираторного дистресса. В протокол не включены аэробные упражнения, такие как беговая дорожка или велоэргометр, которые обычно выполняются при других респираторных заболеваниях, из-за риска дыхательной недостаточности и сложного контроля мест общего пользования для предотвращения распространения COVID-19 [24].

### Лечебная физкультура

Снижение физической активности и малоподвижный образ жизни во время пандемии COVID-19 способствует развитию хронических заболеваний, ожирения, депрессии, расстройств настроения. Физическая активность является золотым стандартом здоровья, а физические упражнения — эффективным нефармакологическим подходом при многих хронических заболеваниях [5]. Наиболее распространенными видами лечебной физкультуры являются аэробные упражнения и упражнения на сопротивление (резистивные упражнения). Аэробные упражнения потребляют больше кислорода и преимущественно задействуют медленно сокращающиеся красные волокна, также называемые волокнами типа I, тогда как выполнение резистивных упражнений затрагивает преимущественно быстро сокращающиеся белые волокна, также называемые волокнами типа II. Хорошо известно, что регулярные физические упражнения снижают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, диабета и других хронических заболеваний и состояний, снижают инсулинорезистентность, вызванную гиподинамией, которая в свою очередь снижает иммунный ответ против инфекции, вызывают положительные эффекты в мозге, такие как усиление кровотока в гиппокампе и префронтальной коре (области мозга, связанные с когнитивными функциями, воспоминаниями и эмоциями), нейропластичность, нейрогенез. Физические упражнения могут иметь особое значение в отношении заболеваемости COVID-19, так как влияют на иммунный ответ, однако следует уточнить, что физическая активность не рекомендуется в качестве лечения COVID-19. Паци-

ентам с COVID-19, у которых наблюдаются сильная боль в горле, ломота в теле, одышка, общая усталость, боль в груди, кашель или жар, следует избегать упражнений в течение 2–3 недель после прекращения этих симптомов. При легких симптомах можно сократить малоподвижный период. Следует избегать длительных, изнурительных или высокоинтенсивных тренировок. После COVID-19 легкой/средней степени тяжести следует опробовать одну неделю легких упражнений на растяжение и укрепление мышц. Пациенты после тяжелой формы COVID-19 должны быть стратифицированы в соответствии с категорией легочной реабилитации [25].

### **Легочные осложнения и рекомендации по легочной реабилитации**

Легочная реабилитация (ЛР) — это индивидуализированное междисциплинарное комплексное лечение пациентов с хроническими легочными заболеваниями, которое включает в себя лечебную физкультуру, обучение и изменение поведения, психологическую и нутритивную поддержку. ЛР направлена на лечение вторичной патологии, улучшение функций, физического и психологического состояния, а не на респираторное расстройство как таковое. Преимуществом включения ЛР в план лечения, кроме повышения толерантности к физической нагрузке и уменьшения количества госпитализаций и продолжительности пребывания в больнице, является улучшение функции дыхательных и скелетных мышц верхних и нижних конечностей, уменьшение одышки, тревожности и депрессии, связанных с заболеванием. ЛР уменьшает симптомы, увеличивает функциональные способности и улучшает качество жизни даже у людей с необратимыми нарушениями архитектоники легких. Многопрофильная команда по ЛР обычно состоит из пульмонологов, специалистов по физической медицине, социальных работников, психологов, терапевтов, эрготерапевтов, физиотерапевтов, специалистов по врачебной физкультуре, клинических фармацевтов и диетологов [26, 27].

Итальянская ассоциация респираторных физиотерапевтов (Italian Association of Respiratory Physiotherapists) и Итальянская ассоциация физиотерапевтов (Italian Association of Physiotherapist) совместно выпустили краткое справочное руководство по ЛР пациентов с тяжелой формой COVID-19 в острых стадиях, основная цель которого — уменьшить побочные эффекты у этой части пациентов при максимальной защите медицинских

работников. При острой дыхательной недостаточности, вызывающей снижение эластичности легких, усиление дыхательной работы и изменение оксигенации крови приводит к быстрому и поверхностному дыханию. В таких клинических состояниях сила дыхательных мышц также может быть снижена. Важно, чтобы процедуры, используемые физиотерапевтами, не создавали дополнительной нагрузки на легкие, подвергая пациента повышенному риску дыхательной недостаточности. В руководстве перечислены наиболее распространенные приемы, используемые в ЛР, которые не рекомендуется проводить пациентам с COVID-19 в острой фазе: диафрагмальное дыхание; дыхание через сжатые губы; гигиена бронхов; стимулирующая спирометрия; ручная мобилизация/растяжение грудной клетки; носовые промывания; тренировка дыхательной мускулатуры; физические упражнения; мобилизационные вмешательства при клинической нестабильности [28].

Мышечная слабость играет важную роль в ограничении физических упражнений у пациентов с заболеваниями легких. Это, вероятно, связано с атрофией мышечной ткани, возникающей при хронических заболеваниях, а у выживших после тяжелой формы COVID-19 — также с длительным постельным режимом и гипоксией [11]. ЛР пациентов с COVID-19 помогает уменьшить одышку и осложнения, облегчить тревогу и депрессию, сохранить функции, предотвратить и нормализовать дисфункцию, снизить коморбидность и улучшить качество жизни. Тяжелобольным пациентам с прогрессирующим ухудшением ранняя ЛР не рекомендуется, чтобы исключить осложнения и не усугубить инфекцию. После обследования состояния пациента, оценки его когнитивного статуса, функции дыхания, сердечно-сосудистой функции и функции опорно-двигательного аппарата, программа ЛР должна быть адаптирована на основе уникальных проблем каждого пациента. ЛР пациентов с высокозаразными инфекционными заболеваниями, такими как COVID-19, должна проводиться с особым вниманием к риску заражения для физиотерапевтов [29].

После COVID-19, особенно у находившихся на реанимации в ОИТ, преобладают дисфункция дыхательных и периферических мышц (из-за снижения безжировой массы тела, невропатии и гипоксемии), наблюдаются сердечная недостаточность и психосоциальные проблемы (тревога, депрессия, чувство вины, нарушение сна и зависимость) [25]. Пациенты со среднетяжелыми формами COVID-19

часто демонстрируют пониженную толерантность к физическим нагрузкам и утомляемость. У некоторых пациентов с относительно небольшим количеством общих симптомов при КТ и ультразвуковом исследовании легких обнаруживаются выраженная картина очагового и диффузного поражения и очень низкая сатурация крови. Пациенты с сохраняющейся одышкой и/или снижением сатурации после острой фазы воспаления относятся к группе повышенного риска развития долгосрочных последствий, таких как фиброз легких [11]. Спектр фиброзных заболеваний легких, наблюдаемых при COVID-19, варьируется от фиброза, связанного с организуемой пневмонией, до тяжелого острого повреждения легких с эволюцией в распространенные фиброзные изменения. Эти наблюдения аналогичны наблюдениям за предыдущими коронавирусными вспышками SARS и MERS. Однако классифицировать изменения легких на КТ во всех случаях как свидетельства необратимого фиброза преждевременно. Данные за длительный период времени о выживших после SARS показывают улучшение или стабилизацию изменений легочной ткани по типу матового стекла [7]. Тем не менее легочный фиброз отмечен как долгосрочное последствие коронавирусных инфекций SARS, MERS и COVID-19. Это состояние влияет на качество жизни пациентов и повышает риск ранней смерти [30, 31]. Реабилитационное лечение, которое обычно рекомендуется при фиброзе легких, основано на физических и дыхательных упражнениях [11]:

- тренировка на выносливость можно проводить с использованием велоэргометра, беговой дорожки или обычной ходьбы. Рекомендуется продолжительность тренировки 5–30 мин на сеанс с интенсивностью 50–80% от максимальной. Целевым показателем обычно является 60% максимальной ЧСС с поправкой на возраст или 80% скорости ходьбы, полученной в тесте 6-минутной ходьбы (мониторинг сатурации);
- силовая тренировка включает в себя упражнения для рук и ног по 10 повторений каждое с частотой 1–3 занятия в неделю. Уровень интенсивности описан недостаточно;
- дыхание через сжатые губы широко используется у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких для лечения одышки. Механизм действия обеспечивает положительное давление в конце выдоха, полезность заключается в контроле частоты дыхания и ненужной гипервентиляции;

- диафрагмальное дыхание: этот метод направлен на контроль частоты дыхания, уменьшение гипервентиляции и излишней дыхательной работы;
- расширение грудной клетки: метод может быть полезен для уменьшения ригидности грудной клетки, связанной с фиброзом легких;
- тренировка грудных мышц: тренировка вспомогательных дыхательных мышц может помочь снизить респираторную слабость у пациентов с фиброзом легких.

Основываясь на рекомендациях Британского торакального общества, пульмонологи больницы Королевского колледжа NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания) приглашают пациентов, перенесших тяжелую форму COVID-19-ассоциированную пневмонию, посетить очные консультации через 4–6 нед после выписки. Всем пациентам перед осмотром врача проводят функциональные тесты и КТ, пациентам со стойким рентгенографическим помутнением — легочную ангиографию. Результаты обследования обсуждаются на междисциплинарных консилиумах. Для объективной оценки нарушения подвижности используют быстрые, надежные валидированные тесты скорости 4-минутной ходьбы и тесты с приседаниями. Важно отметить, что они облегчают выявление (часто бессимптомной) кислородной десатурации у лиц с так называемым длительным COVID-19, под которым в научной литературе подразумевается COVID-19-ассоциированное системное воспаление, которое сохраняется с течением времени [32]. Правильно структурированные и контролируемые физические упражнения вмешиваются в это воспалительное состояние, способствуя восстановлению антиоксидантной защиты [33].

Продолжительность международных стационарных программ ЛР составляет 6 нед. Программы, предназначенные для пациентов с интерстициальными болезнями легких, хронической обструктивной болезнью легких и легочным фиброзом, предусматривают их постоянное использование за пределами начальной фазы. Тренировки с упражнениями считаются основой ЛР и проводятся не менее 2 раз в неделю по  $\geq 20$  мин под наблюдением. Наиболее часто используемыми видами упражнений являются упражнения на выносливость верхних и нижних конечностей, силовые упражнения и упражнения на растяжение/гибкость. Интенсивность тренировок определяется индивидуальными пороговыми значениями рабочих нагрузок при

одновременном мониторинге ЧСС, сатурации и артериального давления (АД). Постепенное увеличение физических нагрузок должно основываться на оценке симптомов (КТ, функциональные легочные тесты и тест 6-минутной ходьбы) [25].

Китайские реабилитологи предложили свои рекомендации по ЛР для пациентов с COVID-19. Основные инструкции этого руководства следующие [27].

1. Перед началом реабилитационной программы необходимо провести комплексную оценку пациента и оценку риска физической нагрузки на основе клинических симптомов, основных показателей жизнедеятельности, дополнительных обследований (включая данные КТ легких), сопутствующих заболеваний, противопоказаний и т.д. Результаты следует объединить с оценкой аэробной выносливости, мышечной силы, гибкости и способностью пациента сохранять равновесие, чтобы сформулировать индивидуальный план реабилитации. План включает в себя: (А) аэробные упражнения (ходьба, бег трусцой, плавание), начиная с низкой интенсивности до постепенного увеличения интенсивности и продолжительности, 3–5 раз в неделю по 20–30 мин; (Б) силовую тренировку (упражнения на сопротивление или резистивные упражнения); тренировочная нагрузка каждой целевой группы мышц составляет 8–12 повторений, 1–3 раза на группу; интервал тренировки каждой группы — 2 мин 2–3 раза в неделю, тренировочная нагрузка еженедельно увеличивается на 5–10%; (В) тренировку равновесия; (Г) респираторную тренировку (управление положением тела, регулировка дыхательного ритма, дыхательные упражнения на вытяжение группы дыхательных мышц и тренинг по откашливанию).
2. Вся реабилитация должна проводиться с соблюдением требований безопасности. Если сатурация <88%, или появляются симптомы, которые врач считает неприемлемыми для реабилитации, то реабилитацию следует прекратить немедленно.
3. В легких и умеренных случаях реабилитационные вмешательства следует начинать как можно раньше. В тяжелых и крайне тяжелых случаях легочные реабилитационные вмешательства следует начинать только после стабилизации состояния пациента. После выписки пациенты должны продолжить индивидуальную реабилитацию с целью профилактики других осложнений и инфекционных заболеваний.

В дальнейшем эксперты по респираторной и реабилитационной медицине того же медицинского центра в Пекине совместно разработали рекомендации по реабилитации респираторной, физической и психологической дисфункции различной степени у госпитализированных пациентов с COVID-19 с целью предотвращения и уменьшения осложнений, сохранения функций и максимального улучшения качества жизни [34]:

- 1) для пациентов с легкой формой COVID-19. При одышке  $\leq 3$  баллов по 10-балльной шкале Борга частота тренировок — 2 сеанса в день через 1 ч после еды; продолжительность сеанса в зависимости от физического состояния пациента 15–45 мин; тип упражнений: дыхательные упражнения, кадриль;
- 2) для пациентов с COVID-19 средней степени тяжести. Интенсивность упражнений не должна быть слишком высокой, так как их цель — поддерживать существующий физический статус. Критерии исключения: температура  $>38,0^{\circ}\text{C}$ , время с начала заболевания  $\leq 7$  дней, по данным рентгена грудной клетки  $>50\%$  прогрессирование в течение 24–48 ч,  $\text{SpO}_2 \leq 95\%$ , ЧСС  $>100$  уд./мин, АД в состоянии покоя  $<90/60$  или  $>140/90$  мм рт.ст., сопутствующие заболевания, которые исключают упражнения. Основные вмешательства при ЛР включают в себя очищение дыхательных путей, контроль дыхания и упражнения с интенсивностью в интервале 1–3 метаболических эквивалентов; упражнения выполняют дважды в день через 1 ч после еды; продолжительность сеанса 15–45 мин. Быстро утомляющимся или физически слабым пациентам следует выполнять упражнения с перерывами; тип упражнений: дыхательные упражнения, степ и упражнения для предотвращения тромбоза. Очищение дыхательных путей, основанное на использовании положительного давления в конце выдоха, рекомендуется только у стабилизированных пациентов в постострой фазе, особенно у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Следует избегать использования положительного давления в конце выдоха у пациентов с острой дыхательной недостаточностью, поскольку это может привести к усилению респираторного дистресса. Для улучшения вентиляции нижних отделов легких у пациентов после лечения в ОИТ используют упражнения на расширение грудной клетки (медленный глубокий вдох с последующим

естественным выдохом до остаточной функциональной емкости легких). M. Calabrese и соавт. [29] рекомендуют 4–5 повторений, чтобы избежать гипервентиляции;

- 3) для тяжелобольных COVID-19. Многие пациенты с COVID-19, которым проводят ИВЛ в условиях глубокой седации, полностью теряют самостоятельное дыхание и не реагируют на раздражители. ЛР может значительно сократить продолжительность ИВЛ и делирия и улучшить функциональное состояние пациента. Ранняя ЛР не рекомендуется тяжелобольным пациентам, если их состояние остается нестабильным. Пациентам, подходящим для ЛР, лечение следует начинать как можно раньше и только в постели. Реабилитационные вмешательства должны охватывать три основных области: позиционирование, мобилизацию и контроль дыхания.

ЛР может быть начата при соблюдении всех следующих критериев: (1) фракция вдыхаемого кислорода  $\leq 0,6$ ,  $SpO_2 \geq 90\%$ , частота дыхания  $\leq 40$  вдохов в минуту, положительное давление в конце выдоха  $\leq 10$  см  $H_2O$  ( $\leq 10$  миллибар), отсутствие сопротивления ИВЛ; (2) систолическое АД  $\geq 90$  и  $\leq 180$  мм рт.ст., среднее АД  $\geq 65$  и  $\leq 110$  мм рт.ст., ЧСС  $\geq 40$  и  $\leq 120$  уд./мин, отсутствие новой аритмии и ишемии миокарда, отсутствие шока с уровнем молочной кислоты  $\geq 4$  ммоль/л, нового нестабильного тромбоза глубоких вен и тромбоемболии легочной артерии, стеноза аорты; (3) оценка по шкале возбуждения–седации Ричмонда: от -2 до +2, внутричерепное давление  $< 20$  см  $H_2O$ ; (4) отсутствие нестабильных переломов конечностей и позвоночника; (5) отсутствие тяжелого хронического заболевания печени/почек или прогрессирующей печеночной/почечной недостаточности, отсутствие активного кровотечения, температура  $\leq 38,5^\circ C$ .

Ранняя реабилитация немедленно прекращается при возникновении следующих состояний: (1)  $SpO_2 < 90\%$  или снижение более чем на 4% от исходного уровня, частота дыхания  $> 40$  вдохов в минуту, сопротивление ИВЛ, смещение дыхательных путей; (2) систолическое АД  $< 90$  или  $> 180$  мм рт.ст., среднее АД  $< 65$  или  $> 110$  мм рт.ст., или изменение более чем на 20% по сравнению с исходным уровнем, ЧСС  $< 40$  или  $> 120$  уд./мин, новая аритмия и ишемия миокарда; (3) потеря сознания, нервозность; (4) удаление трубки для мониторинга, подключенной к пациенту; обострение одышки, невыносимая усталость; падение пациента.

*Позиционирование:* если позволяет физиологический статус, имитацию антигравитационной позы постепенно увеличивают до тех пор, пока пациент не сможет сохранять вертикальное положение, например, подняв изголовье кровати на  $60^\circ$ ; нижний край подушки кладут на одну треть лопатки, чтобы предотвратить гиперэкстензию головы. Под подколенную ямку кладут подушку, чтобы расслабить нижние конечности и живот. Позиционирование осуществляется в виде 30-минутных сеансов, по три сеанса ежедневно.

*Ранняя мобилизация* у пациентов, принимающих седативные препараты, пациентов с потерей сознания, когнитивной дисфункцией или ограниченными физиологическими состояниями лечение включает в себя прикроватный пассивный велотренажер для нижних конечностей, пассивное движение суставов и упражнения на растяжение, а также нервно-мышечную электростимуляцию.

*Мероприятия по санации легких* направлены на увеличение жизненной емкости легких и облегчение отхождения мокроты. Лечение не должно вызывать сильный кашель и увеличивать работу дыхания. Высокочастотные колебания грудной стенки и колебательное положительное давление в конце выдоха входят в число рекомендуемых методов лечения.

*Респираторная реабилитация выписанных пациентов.* Пациенты с респираторной дисфункцией и/или нарушением функции конечностей после тяжелой формы COVID-19 могут иметь плохую физическую форму, одышку после нагрузки, атрофию мышц (включая дыхательные мышцы) и посттравматическое стрессовое расстройство. Цель реабилитации пациентов с COVID-19 легкой/средней степени тяжести после выписки состоит в основном в улучшении физической формы и психологической адаптации. Пациентам, у которых наблюдается повышение температуры ( $> 37,2^\circ C$ ), обострение респираторных симптомов и усталость, которые не проходят после отдыха, стеснение в груди, боль в груди, головокружение, головная боль, помутнение зрения, учащенное сердцебиение, обильное потоотделение и нестабильная походка, следует прекратить упражнения и проконсультироваться с врачом.

Для быстрого функционального восстановления пациентов, получавших длительную ИВЛ, седацию и нервно-мышечные блокаторы, важно начать раннюю реабилитацию после острой фазы ОРДС. Используя поисковые сервисы в интернете, меж-

дународная группа экспертов в области кардио-респираторной физиотерапии и интенсивной терапии выявила принципы ведения пациентов с крайне тяжелой формы COVID-19, чтобы быстро подготовить и обосновать согласованные клинические рекомендации по физиотерапевтическому лечению COVID-19. Первое собрание группы состоялось уже 20 марта 2020 г. Разработанные рекомендации одобрены физиотерапевтическими обществами и Всемирной конфедерацией физиотерапии (World Confederation for Physical Therapy). Согласованный документ представляет собой руководство, которое отвечает на острую потребность в клинических рекомендациях для физиотерапевтов [2]:

1. Респираторная инфекция, связанная с COVID-19, сопровождается обычно сухим и непродуктивным кашлем; поражение нижних дыхательных путей связано с пневмонитом, а не с экссудативной консолидацией. В этих случаях респираторные физиотерапевтические вмешательства не показаны. Респираторные физиотерапевтические вмешательства в больничных палатах или ОИТ могут быть показаны пациентам, у которых развивается экссудативная консолидация, гиперсекреция и/или затрудненное очищение секрета. Методы очищения дыхательных путей включают в себя позиционирование, активный цикл дыхания, ручную и/или искусственную гиперинфляцию, перкуссию и вибрацию, терапию положительным давлением на выдохе и механическую инсuffляцию–экссuffляцию (с аппаратом для стимуляции самостоятельно-го дыхания). Методы, способствующие выведению секрета, включают в себя вспомогательные или стимулирующие маневры при кашле и отсасывание из дыхательных путей. При лечении дыхательной недостаточности или во время физических упражнений может применяться неинвазивная вентиляция.

Для поддержания целостности суставов, диапазона движений и силы мышц могут выполняться пассивные упражнения или активные с поддержкой на диапазон движений суставов. Мобилизация включает в себя движение в кровати, сидение вне кровати, тренировку равновесия сидя, приседание, ходьбу, упражнения для верхних и нижних конечностей, а необходимые для этого технические средства — ортостатический стол, подъемники для стояния и эргометр. Мобилизация и упражнения могут привести к откашливанию слизи у пациента. Прямые

физиотерапевтические вмешательства следует рассматривать только при наличии значительных функциональных ограничений (приобретенные в ОИТ слабость, хрупкость), сопутствующих заболеваний и преклонного возраста. Мобилизация и назначение упражнений подразумевают тщательный мониторинг состояния пациента (в частности, стабильную респираторную и гемодинамическую функции).

2. Прежде чем использовать вспомогательные средства передвижения, эргометры, стулья, наклонные столы и тренажеры, следует обеспечить их надлежащую дезинфекцию. Предпочтительно использование индивидуального оборудования.
3. При выполнении действий с пациентами, находящимися на ИВЛ, или пациентами с трахеостомой обязательно присутствие специалиста, который следит за безопасностью дыхательных путей для предотвращения непреднамеренного отсоединения трубок вентилятора.

Учитывая недавнее появление COVID-19, клинические рекомендации могут изменяться по мере накопления знаний об этом заболевании [2].

Специалисты больницы университета Джонса Хопкинса предлагают спектр реабилитационных вмешательств, которые начинаются в ОИТ и продолжаются на всех уровнях лечения, в том числе после выписки пациента домой. Раннее начало реабилитационного лечения в ОИТ для пациентов с ОРДС снижает частоту осложнений и уменьшает продолжительность пребывания в больнице. Обычно применяют позиционирование, двигательные упражнения ограниченной амплитуды, тренировку дыхательных и периферических мышц и электро-стимуляцию. Пациенты с COVID-19, поступающие в ОИТ, проходят скрининг для выявления их реабилитационных потребностей и определения целесообразности ранней реабилитации. Категории реабилитационных вмешательств, основанные на тяжести состояния (rehabilitation intervention severity categories, RISC), модифицированы для пациентов с COVID-19 (табл. 1). Величина индекса RISC определяется на основе анализа таких факторов, как продолжительность пребывания в ОИТ, число дней на аппарате ИВЛ, уровень седации (например, индекс по шкале комы Глазго), уровень возбуждения (например, оценка по шкале седации/возбуждения Ричмонда), позиционирование, сопутствующие соматические заболевания, стабильность и прогноз. В таблице описаны факторы, использованные

Таблица 1/ Table 1

**Категории реабилитационных вмешательств по индексу RISC [9] /  
Rehabilitation Intervention Severity Categories (RISC)**

Шкала	Факторы	Реабилитационное вмешательство
0	Сильная седация, употребление вазопрессоров или гипертензия, положение лежа на животе, нестабильная гемодинамика, плохой прогноз	Не рекомендуется
0,5	>72 ч на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), сильная седация или возбуждение, положение лежа на спине	Возможное вмешательство эрготерапевта (позиционирование и шинирование)
1	Легкое возбуждение и/или седация от легкой до умеренной с прерывистыми периодами просветления, стабильные настройки ИВЛ, прием седативных средств при отлучении от ИВЛ и использование вазопрессоров, положение постоянно лежа на спине	Пассивный диапазон движений, произвольное перемещение конечностей, когда это возможно с медицинской точки зрения, шинирование при необходимости, использование низкотехнологичных устройств связи
2	Легкое возбуждение и/или умеренная седация с выполнением команд, отключение настроек вентилятора, отключение седативных средств и вазопрессоров	Произвольные упражнения для укрепления конечностей, короткое сидение на краю кровати, простая подвижность в кровати, возможность использования пассивной/активной велоэргометрии, простые упражнения на когнитивную стимуляцию
3	Легкое возбуждение и/или умеренная седация с более частыми периодами тревоги, прогрессирующее спонтанное дыхание или экстубация, стабильная гемодинамика	Активное укрепление конечностей и упражнения с умеренным сопротивлением, длительное сидение на краю кровати, повышенная подвижность в кровати, попытки стоять и ходить, постоянные упражнения на когнитивную стимуляцию
4	С медицинской точки зрения стабилен, ИВЛ прекращена, возможно дыхание через назальную канюлю или атмосферным воздухом	Реабилитационный переход на следующий уровень, консультации физиотерапевта для определения реабилитационных потребностей и контроля перевода в терапевтическое отделение для продолжения реабилитации

в классификации RISC, и рекомендуемый режим реабилитации. Следует отметить, что все реабилитационные вмешательства проводятся в помещениях с отрицательным давлением, соблюдением мер предосторожности в отношении воздушно-капельной инфекции и с использованием соответствующих средств индивидуальной защиты [9].

**Сердечные и сердечно-легочные осложнения и рекомендации по реабилитации**

У людей, переживших COVID-19, могут развиться серьезные кардиореспираторные и неврологические нарушения, поэтому реабилитологи кардиологической, пульмонологической и неврологической специализаций должны работать слаженно, а не изолированно, быстро учиться друг у друга, чтобы удовлетворять все аспекты реабилитационных потребностей этих пациентов [15]. Госпитализированным с COVID-19, подверженным высокому риску сердечных осложнений и тромбоэмболиче-

ских событий, рекомендуется проводить постепенную реабилитацию. Пациентов, которым не требовалось стационарное лечение, но у которых во время болезни были симптомы, указывающие на повреждение миокарда, такие как боль в груди, сильная одышка, учащенное сердцебиение, симптомы или признаки сердечной недостаточности, обмороки и предобморочные состояния, следует провести электрокардиографию в 12 отведениях. Физикальное обследование сердечно-сосудистой системы может выявить признаки, указывающие на патологию костно-мышечного аппарата грудной клетки, признаки отека легких, фиброза легких, плеврального выпота, дополнительные тоны сердца. Продолжающаяся гипоксия или новые аритмии должны привлечь внимание кардиологов и реабилитологов. Исследования включают в себя определение уровня тропонина в сыворотке, электрокардиографию и эхокардиографию. И европейские, и американские руководства рекомендуют ограничение физических упражнений на срок



от трех до шести месяцев в случаях миокардита, подтвержденного магнитно-резонансной томографией (МРТ) сердца или эндомикардиальной биопсией. Прогрессирующие кашель и одышка могут указывать на легочно-сосудистые осложнения, такие как тромбоэмболия легочной артерии, сопутствующая пневмония и поствоспалительная бронхоконстрикция [17].

Сердечные осложнения COVID-19 могут быть результатом вирусного повреждения миокарда, гипоксии, подавления активности рецепторов ACE2, гипотонии, системного гипервоспаления или лекарственной токсичности [25]. Частота сердечного поражения у госпитализированных пациентов с COVID-19 колеблется в пределах 7–28%. Описан клинический случай раннего повреждения сердца вирусом SARS-CoV-2 при отсутствии респираторных симптомов [35]. Понимание механизмов, лежащих в основе повреждения сердца, вызванного COVID-19, необходимо для реализации и концептуализации возможных протоколов сердечной реабилитации. Различные осложнения могут потребовать разных протоколов и мер предосторожности [29].

Механизмы, вовлеченные в повреждение кардиомиоцитов [29]:

- измененное соотношение между потребностью в кислороде и его доставкой из-за увеличения кардиометаболической потребности, связанного с системной инфекцией, диффузной гипоксией, респираторным дефицитом и окислительным стрессом;
- дестабилизация атеросклеротических бляшек.

COVID-19 увеличила число пациентов, нуждающихся в кардиореабилитации (КР) из-за обострения сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания. Однако могут быть пациенты, требующие реабилитации из-за сердечных осложнений и без ранее существовавших сердечно-сосудистых заболеваний. Может потребоваться адаптация традиционной КР для этой новой группы пациентов, которая появилась во время пандемии COVID-19. R.M. Barker-Davies и соавт. [25] считают, что сердечные осложнения следует предполагать у всех пациентов после COVID-19, независимо от степени тяжести. Исследования должны включать в себя анализ крови на сердечные маркеры, электрокардиограмму (ЭКГ), 24-часовую ЭКГ, эхокардиограмму, сердечно-легочную нагрузку и/или МРТ сердца. Период постинфекционного покоя снижает риск постинфекционной сердечной недостаточности, вторичной по отношению к миокардиту. При нали-

чии сердечной патологии следует разработать индивидуальные программы КР, с учетом сердечных осложнений и оценки потребностей в реабилитации. Пациентам, которые после подтвержденного миокардита намерены возвратиться к физическому труду или занятиям спортом, требуется 3–6-месячный период полного отдыха. Длительность периода покоя зависит от клинической тяжести и продолжительности заболевания, функции левого желудочка и степени воспаления. Тренировки и занятия спортом можно возобновить после миокардита, если систолическая функция левого желудочка, сывороточные биомаркеры повреждения миокарда, 24-часовая ЭКГ и нагрузочные тесты в норме. Если после миокардита пациенты возвращаются к физически сложной деятельности, они должны периодически проходить обследование, особенно в течение первых 2 лет. Возвращение к тренировкам для этой группы должно быть более осторожным.

M. Calabrese и соавт. [29] проанализировали научные данные, чтобы концептуализировать стратегии реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями COVID-19. Сердечно-сосудистые последствия COVID-19 включают в себя сердечную недостаточность, кардиомиопатию, острый коронарный синдром, аритмии и венозную тромбоэмболию. Лечебная физкультура является важной частью КР, способной восстановить эндотелиальную функцию и сдерживать тромбоэмболические осложнения. Благодаря большому разнообразию программ упражнений, разработанных путем сочетания разной интенсивности, продолжительности и скорости, а также корректировке программы на основе постоянного наблюдения за пациентом, тренировка с физической нагрузкой хорошо подходит для лечения COVID-19-ассоциированных нарушений сердечно-сосудистой системы различной степени тяжести. Движущей силой сердечно-сосудистых осложнений COVID-19 является, по-видимому, эндотелиальная дисфункция [36], связанная с тяжелыми тромбоэмболическими осложнениями на венозном, легочном и церебральном уровнях. Поэтому авторы составили программу упражнений, направленную на улучшение функции эндотелия. Большое значение имеет междисциплинарный подход, включающий в себя упражнения, диету и психологическую поддержку для коррекции факторов сердечно-сосудистого риска [29].

Во время упражнения следует постоянно оценивать сатурацию (должна оставаться выше 92% в течение всей тренировки), ЧСС во время упраж-

нений средней интенсивности не должна увеличиваться более чем на 20 уд./мин по сравнению с исходной (следует рассмотреть фармакотерапию пациента, особенно использование бета-блокаторов, которые ограничивают физиологическое увеличение ЧСС во время упражнений); систолическое АД должно быть  $\geq 90$  и  $\leq 180$  мм рт.ст., показатели шкалы Борга для одышки (не должен превышать 4 баллов) и шкалы индивидуального восприятия нагрузки для измерения утомляемости (не должен превышать 11–12 баллов).

Цель физической терапии в контексте сердечно-сосудистых осложнений COVID-19 — вызвать системный антиоксидантный ответ, чтобы нормализовать воспалительное состояние и вызванную им эндотелиальную дисфункцию. Этого можно достичь с помощью физических упражнений, среди которых наиболее часто используются [29]:

- тренировка на аэробную выносливость: тренировочные периоды не менее 20 мин с интенсивностью 40–60% от максимального резерва ЧСС, которая может быть увеличена до 80% в зависимости от состояния больного, с периодичностью 3–5 раз в неделю. Регулярные аэробные упражнения средней интенсивности увеличивают вазодилатацию у пациентов с нарушенной функцией эндотелия, увеличивая биодоступность оксида азота;
- интервальная тренировка чередует тренировочные периоды с периодами отдыха и может выполняться с различными уровнями интенсивности. В качестве первого подхода для пациентов с более тяжелым состоянием после COVID-19 предпочтительны интервальные тренировки, которые лучше переносятся при интенсивности 2–3 метаболических эквивалента с частотой 3–5 раз в неделю;
- высокоинтенсивная интервальная тренировка чередует короткие периоды интенсивных анаэробных упражнений с периодами восстановления (менее интенсивными аэробными упражнениями), однако пациентам, перенесшим COVID-19, в постострой фазе можно назначать упражнения высокой интенсивности не чаще 2–3 раз в неделю;
- силовые упражнения на преодоление внешнего сопротивления обычно используют при лечении саркопении. В рамках КР пациентов, перенесших COVID-19, тренировки с отягощениями должны проводиться 2–3 раза в неделю с умеренной интенсивностью, максимум

8–12 повторений. Интенсивность и частота должны варьировать в зависимости от клинического и гемодинамического состояния пациента. Упражнения с отягощениями сопровождаются значительным повышением АД и ЧСС, после тренировки наблюдается снижение давления, которое длится до 24 ч.

Во время КР следует помнить о симптомах, которые могут потребовать приостановки занятий: сатурация  $< 93\%$ ; ЧСС  $< 40$  или  $> 120$  уд/мин; систолическое АД  $< 90$  или  $> 180$  мм рт.ст.; температура тела  $> 37,2^\circ\text{C}$ ; усиление респираторных симптомов и усталости, которое не исчезает после отдыха; стеснение или боль в груди, затрудненное дыхание, сильный кашель, головокружение, головная боль, нечеткое зрение, сердцебиение, потливость и неустойчивость.

Таким образом, физические упражнения являются инструментом КР, способным вызвать значительные изменения в сердечно-сосудистой системе и устранение эндотелиальной дисфункции, которая считается причиной многочисленных патологий. Комбинируя интенсивность, продолжительность, скорость выполнения и режим упражнений различными способами, а также определяя программу на основе постоянного наблюдения за пациентом, можно получить большое разнообразие индивидуализированных программ упражнений, подходящих для лечения пациентов с нарушениями сердечно-сосудистой системы различной степени после COVID-19.

#### **Неврологические и когнитивные последствия COVID-19 и рекомендации по реабилитации**

COVID-19 нередко проявляется неврологическими симптомами, такими как головокружение, атаксия, эпилептические проявления и полинейропатия. Наиболее частыми неврологическими нарушениями при COVID-19 являются anosmia и agnosia, которые присутствуют у 80% пациентов. Неврологические проявления у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, включают инсульты (5,7%), нарушение сознания (14,8%), нервно-мышечные нарушения и повреждение мышц (19,3%) [37, 38], судороги (9%) [39]. Вирус SARS-CoV-2 может вызывать иммуноопосредованные осложнения, такие как воспалительный менингоэнцефалит, энцефалопатия, энцефалит, цереброваскулярные патологии, постинфекционный миелит, приводящий к параличу нижних конечностей, и синдром Гийена–

Барре [25, 40, 41]. При этом неврологическая симптоматика коррелирует с тяжестью заболевания. Пациенты с тяжелой формой COVID-19 имеют больше неврологических нарушений, чем пациенты с нетяжелыми формами заболевания (45,5 против 30,2%): острые цереброваскулярные нарушения (5,7 против 0,8%), нарушение сознания (14,8 против 2,4%) и повреждение скелетных мышц (19,3 против 4,8%) [42]. У значительного количества пациентов после ОРДС, вызванного инфекцией SARS-CoV-2, наблюдаются нарушения памяти и способности к целенаправленной деятельности, у 65% пациентов — спутанность сознания. На момент перевода из ОИТ в терапевтическое отделение у 33% пациентов отмечен синдром нарушения управляющих функций, состоящий из невнимательности, дезориентации и плохо организованных движений в ответ на команду [43]. Описаны также случаи демиелинизации головного и спинного мозга [41].

Неврологические и нервно-мышечные последствия инфекции SARS-CoV-2, астенизация, интенсивная терапия и ИВЛ ведут к значительному физическому, когнитивному и функциональному дефициту, который требует как неотложных, так и долгосрочных реабилитационных вмешательств [1]. Учитывая, что после ОРДС, не связанного с инфекцией SARS-CoV-2, 70–100% пациентов при выписке и 20% в течение 5 лет демонстрировали нарушение способности к целенаправленной деятельности и дефицит кратковременной памяти, эти осложнения могут играть значительную роль в общей нетрудоспособности после крайне тяжелой формы COVID-19. К наиболее клинически значимым неврологическим нарушениям относятся [11]:

*Нарушение приспособительных реакций.* Деадаптация неизменно сопровождает длительную иммобилизацию пациентов с крайне тяжелым заболеванием (связанным или не связанным с COVID-19), но может наблюдаться и в случаях умеренного течения COVID-19. Относительная сохранность функции легких контрастирует с низкими результатами в тесте на 6-минутную ходьбу. Восстановление приспособительных реакций следует рассматривать как клинический и реабилитационный приоритет.

Синдром МНТЗ (*миопатия и невропатия, связанные с крайне тяжелым заболеванием*) часто встречается у пациентов с длительным пребыванием в ОИТ, независимо от диагноза при поступлении. COVID-19-ассоциированный МНТЗ связан с повреждением нервов нижних и верхних конечностей (в основном дистальных отделов аксонов) и тяже-

лым истощением проксимальных мышц и может привести к стойкой инвалидности, если преобладает невропатический компонент. Кроме того, МНТЗ связан со снижением силы дыхательных мышц и толерантности к физической нагрузке. Чтобы уменьшить риск развития МНТЗ, рекомендуется ранняя реабилитация (только после экстубации пациента и, возможно, его перевода из ОИТ в терапевтическое отделение).

*Постэкстубационная дисфагия* наблюдалась более чем у 62% пациентов, которым потребовалась ИВЛ для лечения ОРДС. Вероятно, в патогенезе дисфагии у пациентов с COVID-19 имеют значение механические причины, снижение проприоцепции и травма гортани. Дисфагия — одна из причин повторной госпитализации и смертности пациентов, выписанных из ОИТ. Скрининг на дисфагию является обязательным для пациентов с тяжелыми формами COVID-19. Важно обращать внимание на статус питания пациентов с COVID-19, особенно тех, у кого есть постэкстубационная дисфагия. Лечение постэкстубационной дисфагии обычно основано на изменении текстуры пищи и положения тела и/или компенсаторных глотательных маневрах (глоток с усилием, глоток над голосовой щелью, маневр Мендельсона, когда пациент поддерживает гортань во время глотания с помощью мышц шеи или руки). Применяются также нервно-мышечная электростимуляция и стимуляция глубоких нервов.

*Скованность в суставах и боль.* Иммобилизация и скованность суставов часто связаны с лечением в ОИТ. Более половины пациентов испытывали боль в суставах, чаще мультисуставную (в колене, плече, бедре и голеностопе), а 5% пациентов также имели рентгенологические признаки остеонекроза бедренной и большеберцовой кости, в связи с применением высоких доз стероидов в острой фазе воспаления. Существует риск травмы или вывиха сустава, чаще плечевого, связанный с мобилизацией.

Все пациенты с COVID-19 должны быть обследованы на наличие неврологических симптомов, поскольку симптомы могут быть немедленными (во время активной инфекции) или отложенными (развиваться в течение нескольких недель после COVID-19). Необходим когнитивный скрининг пациентов с ПИТ-синдромом или остаточными когнитивными нарушениями. Легкие неврологические симптомы, такие как головная боль, головокружение, потеря обоняния или вкуса, а также сенсор-

ные изменения, вероятно, полностью исчезнут при минимальном вмешательстве. Тяжелые симптомы могут привести к значительным или даже изменяющим жизнь нарушениям, поэтому пациентам с неврологическими симптомами средней и тяжелой степени рекомендуется стационарная мультидисциплинарная реабилитация для максимально-го выздоровления [25].

### **Психологические последствия COVID-19 и рекомендации по психологической реабилитации**

Анализ влияния коронавирусных инфекций на психическое здоровье демонстрирует высокий уровень эмоционального стресса. Лечение кортикостероидами связано с развитием психотических симптомов, но это влияние сокращено с учетом рекомендаций Всемирной организации здравоохранения по переоценке их использования [25]. Наиболее часто сообщаемыми проблемами были тревога, депрессия, страх и гнев у пациентов, их родственников и врачей. В большинстве случаев эмоциональные и поведенческие реакции можно рассматривать как часть процесса адаптации к необычному стрессу. При тяжелой форме COVID-19 может быть трудно отличить психическое осложнение от делирия из-за гипоксии, поражения головного мозга и применения кортикостероидов [11]. Среди пациентов, которые находились на ИВЛ в течение >48 ч, 25% имеют серьезные психиатрические проблемы, включая большую депрессию и посттравматическое стрессовое расстройство в первый год после выписки. У некоторых пациентов нарушения после пребывания в ОИТ остаются на всю жизнь [1].

В систематическом обзоре и метаанализе исследований проанализирована распространенность стресса, тревоги и депрессии среди населения в целом во время пандемии COVID-19. В пяти исследованиях с общим размером выборки 9074 человека выявлена распространенность стресса 30%, в 17 исследованиях с общим размером выборки 63 439 человек — распространенность тревожности 32%, в 14 исследованиях с общим размером выборки 44 531 человек — распространенность депрессии 34% [44]. Влияние карантина на психическое здоровье пациентов и их семей — один из ключевых аспектов этого кризиса. Психологические последствия инфекции COVID-19 могут проявляться как нарушения настроения, сна, аппетита и мотивации к реабилитации [1]. Коммуникативные

расстройства не позволяют им понять ситуацию. Страх перед инфекцией и сокращение социальных контактов вызвали повышенную потребность в психологической поддержке. В связи с пандемией групповое лечение и продолжительность пребывания в реабилитационных центрах сокращены до необычно низких пределов [45]. Эта ситуация создала необходимость пересмотреть планы нейрореабилитации.

Распространенность расстройств варьируется в зависимости от возраста, достигает пика у пожилых людей, но также встречается у детей, подростков и взрослых. Депрессия и тревога отрицательно сказываются на различных аспектах качества жизни, в том числе на физической активности [42]. Исследование, проведенное в Китае во время пандемии COVID-19, показало, что 14% людей занимались физическими упражнениями в период карантина, а степень тяжести COVID-19 у заболевших коррелирует с количеством часов физических упражнений. Люди, которые перестали работать и остались на карантине, сообщили о худших показателях здоровья во время пандемии COVID-19 [46]. Авторы исследования также обнаружили, что более 2,5 ч в день физических упражнений в период карантина оказывали негативное влияние на удовлетворенность жизнью. Таким образом, избыточность тренировок/физических нагрузок может быть не признаком психического здоровья, а возможной причиной развития расстройства настроения. Многочасовые тренировки могут вызывать перетренированность и развитие аффективных расстройств. В настоящее время связь между физическими упражнениями, психическим и сердечно-сосудистым здоровьем исследована недостаточно, консенсус по поводу оптимальных протоколов физических упражнений для сердечно-сосудистой системы и психического здоровья во время COVID-19 отсутствует [42]. Процесс накопления данных продолжается.

### **Осложнения со стороны скелетно-мышечной системы и рекомендации по реабилитации**

Хорошо известно, что после ИВЛ у пациентов развивается слабость и физические повреждения, непосредственно не относящиеся к их первичному заболеванию. Атрофия мышц и потеря мышечной массы начинается в течение первой недели в ОИТ и усиливается у пациентов с полиорганной недостаточностью, сепсисом или длительным пребыва-

нием в ОИТ, приводящим к ухудшению физической формы, включая мышечное истощение, гетеротопическое окостенение, длительную боль, слабость и одышку. ПИТ-синдром включает в себя усиление ноцицептивной, невропатической и ноципластической боли. Это подчеркивает необходимость целостной реабилитации таких пациентов, включая боль, а не изолированной сосредоточенности на скелетно-мышечных нарушениях. Лечебная физкультура для пациентов с истощением, связанным с длительным пребыванием в ОИТ, включает в себя упражнения для растяжения мышц, уменьшения слабости и увеличения диапазона движений, чтобы избежать контрактур и пролежней. У всех пациентов, нуждающихся в реабилитации после COVID-19, следует провести функциональную оценку для определения остаточных нарушений опорно-двигательного аппарата, чтобы выработать соответствующий план вмешательств в рамках мультидисциплинарной реабилитации [25].

*Способность к повседневной деятельности после COVID-19.* О миалгии, которая затрудняет повседневную деятельность, сообщают 15% пациентов через 4 мес после заражения SARS-CoV-2. Представляется необходимым дополнить клиническую оценку физических возможностей анализом функциональных способностей, связанных с повседневной деятельностью (одеванием, едой, передвижением, пользованием туалетом, гигиеной, взаимодействием с окружением), и зависимости от ухода для выявления реабилитационных потребностей пациентов с COVID-19. С. Pizarro-Pennarolli и соавт. [47] выполнили обзор рандомизированных клинических и обсервационных исследований, направленных на оценку повседневной деятельности у взрослых пациентов с диагнозом COVID-19. Цель этого обзора — понять влияние COVID-19 на показатели повседневной деятельности у взрослых пациентов и описать шкалы, используемые для оценки способности к повседневной деятельности до и после COVID-19. Во включенных в обзор исследованиях использовались различные инструменты оценки повседневной деятельности, такие как индекс Бартел [48–50], комплексная функциональная шкала оценки [51], модифицированная шкала Рэнкина [52], опросник EQ-5D-5L [53]. Индекс Бартел (Barthel index, BI) оценивает способность пациента к самообслуживанию. Основная цель определения BI заключается в оценке функциональных возможностей [48] и программ ранней реабилитации [24, 49] пациентов с нервно-мышечным или нейро-

дегенеративным расстройством после COVID-19. Модифицированная шкала Рэнкина оценивает уровень инвалидизации по повседневной деятельности и широко используется в качестве основного критерия оценки при остром инсульте. Эти шкалы позволяют количественно оценить степень функциональной независимости во время повседневной деятельности.

*Измерения индекса Бартел* проводились при поступлении в больницу [24], в момент выписки [49] или в обоих случаях [48]. Результаты этих исследований показывают, что BI позволяет обнаружить снижение способности к повседневной деятельности у 60% пациентов после COVID-19.

*Оценка с помощью комплексной функциональной шкалы оценки* проведена для определения функциональных и когнитивных исходов у пациентов с делирием при COVID-19 во время пребывания в больнице и через 4 недели после постановки диагноза делирия. Результаты показали ухудшение физической функции у пациентов с делирием (97 баллов против 153;  $p < 0,01$ ). После поправки на возраст, пол, статус госпитализации в ОИТ и преморбидную слабость физическое функционирование у пациентов с делирием еще хуже — 50 из 166 баллов, но делирий не был ассоциирован со смертностью в этой выборке пациентов. Средние когнитивные показатели при последующем наблюдении были аналогичными. У госпитализированных пациентов с COVID-19 без делирия комплексная функциональная шкала оценки показала высокие значения независимости после выздоровления. Таким образом, делирий является распространенным, но недостаточно распознаваемым осложнением COVID-19, и связан с функциональными нарушениями [51].

*Модифицированную шкалу Рэнкина* использовали для изучения корреляции церебральных микрокровотечений и лейкоэнцефалопатии (лейкоцеребральной дистрофии) с клиническими, лабораторными и функциональными результатами у стационарных пациентов с COVID-19 [52]. У всех пациентов отмечены сниженные функциональные способности, так как пациенты с лейкоэнцефалопатией и/или церебральными микрокровоотечениями по данным МРТ нуждались в более длительной ИВЛ и более длительной госпитализации. Показатели модифицированной шкалы Рэнкина у пациентов этой категории при выписке хуже, чем у пациентов без этих повреждений, что указывает на ухудшение их функциональной способности к повседневной деятельности после COVID-19.

Шкалу EQ-5D-5L использовали до и через 4–8 нед после госпитализации для оценки воздействия COVID-19 на мобильность, способность к самообслуживанию, способность выполнять повседневную бытовую деятельность, боль и тревогу/депрессию [53]. Показано клинически значимое снижение оценки EQ-5D-5L у 69% пациентов в ОИТ и 46% у пациентов, не нуждавшихся в интенсивной терапии, в среднем через 48 дней после выписки из больницы, которое отражает более значимое уменьшение подвижности и способности к самообслуживанию, усиление боли/дискомфорта и тревожности/депрессии у пациентов ОИТ.

Таким образом, оценка способности к повседневной деятельности может использоваться для выявления функциональных ограничений, понимания прогноза пациента и оценки эффекта реабилитационного вмешательства. Повседневную деятельность оценивали (1) при поступлении в отделение реабилитации, в основном как прогностический фактор; (2) при выписке и в течение периода последующего наблюдения, чтобы оценить влияние заболевания и сравнить достигнутый в результате реабилитации прогресс. Выбор теста для оценки повседневной деятельности зависит от контекста способностей и состояния пациента. Результаты всех включенных в обзор исследований показали снижение эффективности повседневной деятельности после заражения SARS-CoV-2 независимо от применяемой шкалы. Хуже результаты были у пожилых пациентов и пациентов, у которых были осложнения [53], ИВЛ [48], делирий [51], церебральные микрокровоизлияния, лейкоэнцефалопатия [52] или повышенная потребность в кислороде [24]. Во всех включенных в обзор исследованиях обнаружено ухудшение физических функций и показателей повседневной деятельности, независимо от используемых тестов и шкал и, как следствие, потеря независимости пациентов после острой фазы COVID-19. Хотя участие в программе реабилитации не во всех случаях улучшило способность к повседневной деятельности, реабилитационное лечение может существенно повлиять на жизнь пациента [47].

### **Реабилитация после COVID-19 в Российской Федерации**

Министерством здравоохранения Российской Федерации разработаны «Временные методические рекомендации. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 2 от 31.07.2020) [54], посвященные, как следу-

ет из названия, реабилитации больных COVID-19, и обновленные «Временные методические рекомендации. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 10 от 08.02.2021) с разделом «Медицинская реабилитация при оказании специализированной медицинской помощи пациентам с COVID-19» [55]. Согласно этим руководствам, мероприятия медицинской реабилитации пациентов с COVID-19 следует начинать в условиях ОИТ при достижении стабилизации состояния пациента, продолжать их после перевода из ОИТ в терапевтическое отделение, затем в реабилитационном отделении (или учреждении) и в домашних условиях после завершения реабилитационного лечения в стационаре. Мероприятия по медицинской реабилитации рекомендуется организовывать в три этапа: «Мероприятия по реабилитации на 1-м этапе должны включать в себя оказание медицинской помощи по медицинской реабилитации в отделениях интенсивной терапии и инфекционных/терапевтических отделениях, организованных для пациентов с COVID-19, силами специалистов мультидисциплинарной реабилитационной команды, прошедших специальное обучение по отлучению от ИВЛ, респираторной реабилитации, нутритивной поддержке, восстановлению толерантности к физическим нагрузкам, поддержанию и лечению пациентов с последствиями ПИТ-синдрома, формированию мотивации на продолжение реабилитационных мероприятий, соблюдение противозидемического режима и здорового образа жизни. 2-й этап медицинской реабилитации рекомендовано организовывать в отделениях медицинской реабилитации для пациентов с соматическими заболеваниями и состояниями. 3-й этап медицинской реабилитации рекомендуется организовывать в отделениях медицинской реабилитации дневного стационара, амбулаторных отделениях медицинской реабилитации для пациентов с соматическими заболеваниями и состояниями в соответствии с Порядком организации медицинской реабилитации, а также на дому с использованием телемедицинских технологий по направлению врачебной комиссии медицинской организации, оказывавшей помощь пациенту на 1-м или 2-м этапе или врачебной комиссии поликлиники, осуществляющей мероприятия по вторичной профилактике».

Специалисты Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Феде-

рации (Санкт-Петербург, Россия) представили обзор литературы по физической реабилитации пациентов с крайне тяжелым, тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 в остром (в ОИТ) и подостром (непосредственно после перевода из ОИТ в терапевтическое отделение) периодах заболевания. В этом обзоре определены цели и принципы оказания помощи по медицинской реабилитации, подробно изложены программы физической и дыхательной реабилитации, варианты позиционирования и комплексы лечебной гимнастики для разных клинических ситуаций в зависимости от тяжести состояния больного с указанием рекомендуемой продолжительности и периодичности занятий. Длительная иммобилизация приводит к мышечной гипо-/атрофии и снижению силы мышц, контрактура суставов, нарушению перистальтики кишечника и мочеиспускания, снижению жизненной емкости легких, развитию ателектаза легких, пневмонии, венозных тромбозов, тромбоэмболии, расстройств периферической нервной системы, ортостатической недостаточности, нарушений ритма сердца и других осложнений. Применение программы ранней физической реабилитации может предотвратить или ослабить эти негативные последствия и улучшить прогноз больных с тяжелым течением COVID-19. Авторы разработали оптимальные алгоритмы действий и меры противовирусной защиты медицинского персонала в зависимости от конкретных задач реабилитации [56].

Коллектив авторов — руководителей и сотрудников ряда крупнейших российских центров медицинской реабилитации издал учебное пособие «Физическая реабилитация больных пневмонией, ассоциированной с коронавирусной инфекцией (COVID-19)», в котором представлены теоретические и практические основы физической реабилитации больных с COVID-19-ассоциированными пневмониями в качестве руководства по клинической работе во время пандемии [57]. В руководстве описаны методы физической реабилитации (лечебная физкультура, дыхательные упражнения, в том числе с использованием дыхательных тренажеров, постуральный дренаж, кардиореспираторные тренировки), физиотерапии (электротерапия, ингаляционная терапия, УВЧ-терапия, фотонотерапия, магнитотерапия), методы кислородной поддержки, в том числе СРАР-терапия. Метод постоянного положительного давления в дыхательных путях (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) предназначен для профилактики и лечения тако-

го опасного для жизни отдаленного осложнения COVID-19-ассоциированной пневмонии как синдромом обструктивного апноэ сна с высоким риском внезапной смерти во сне. Комплексный подход к реабилитационному лечению больных коронавирусными пневмониями позволяет, по мнению авторов, предотвратить развитие как ранних, так и отдаленных осложнений COVID-19.

Кроме того, на русский язык переведены «Рекомендации для поддержки самостоятельной реабилитации после болезни, вызванной COVID-19», изданные Европейским региональным бюро Всемирной организации здравоохранения, которые содержат информацию по следующим аспектам реабилитации: купирование одышки; физические упражнения после выписки из больницы; преодоление проблем, связанных с нарушением голосовой функции; восстановление нарушенных функций глотания и употребления пищи и жидкостей; преодоление трудностей, связанных с нарушениями памяти, мышления и концентрации внимания; выполнение повседневных функций; преодоление последствий стресса и проблем, связанных с расстройствами настроения, а также описание базовых физических упражнений и сопутствующих рекомендаций, предназначенных для взрослых, которые были госпитализированы по поводу тяжелой формы COVID-19 [58].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 нарушила наш образ жизни и работу, и службы реабилитации должны адаптироваться к миру, в котором существует SARS-CoV-2. Реабилитация после COVID-19 сложна и требует специализированных многопрофильных услуг. Деадаптация, снижение мышечного тонуса и слабость в результате самоизоляции и социального дистанцирования требуют реабилитационного лечения. Реабилитация будет особенно важным звеном оказания помощи пациентам с тяжелыми формами COVID-19, в том числе с проявлениями ПИТ-синдрома.

У значительного числа пациентов с COVID-19 на момент выписки имеются остаточные нарушения и снижение функциональности, требующие длительного (или постоянного) реабилитационного долечивания. Координация множества видов помощи, необходимых для комплексного лечения пациентов, выздоравливающих от COVID-19, не является тривиальной задачей. Для удовлетворения этой потребности, оказания помощи пациентам, выздоравливающим после COVID-19, особенно тем, кому

требовалось лечение в ОИТ, устранения нарушений физических и когнитивных функций, психического здоровья и текущих респираторных потребностей необходим трансдисциплинарный подход, многопрофильная команда, которая использует телемедицину. Реабилитологи, как и врачи других медицинских специальностей, учились и приспосабливались в режиме реального времени во время этого кризиса, делясь опытом в надежде, что это облегчит работу другим по мере развития пандемии COVID-19, чтобы минимизировать влияние этого заболевания на здоровье и функции пациентов.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** С.Г. Щербак, А.С. Голота — написание текста статьи; С.В. Макаренко, А.М. Сарана — написание и редактирование текста статьи; Т.А. Камилова — поисково-аналитическая работа, обсуждение и редактирование текста статьи. Все 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.** S.G. Shcherbak, A.S. Golota — writing the manuscript; S.V. Makarenko, A.M. Sarana — revision and writing the manuscript; T.A. Kamilova — search and analytical work, revision the manuscript. All 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. Lew HL, Oh-Park M, Cifu DX, et al. The war on COVID-19 pandemic: role of rehabilitation professionals and hospitals. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020;99(7):571–572. doi: 10.1097/PHM.0000000000001460

2. Thomas P., Baldwin C., Bissett B., et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: Clinical practice recommendations. *J Physiother.* 2020;66(2):73–82. doi: 10.1016/j.jphys.2020.03.011

3. Hall G, Laddu DR, Phillips SA, et al. A tale of two pandemics: How will COVID-19 and global trends in physical inactivity and sedentary behavior affect one another? *Prog Cardiovasc Dis.* 2021;64:108–110. doi: 10.1016/j.pcad.2020.04.005

4. Laddu DR, Lavie CJ, Phillips SA, Arena R. Physical activity for immunity protection: Inoculating populations with healthy living medicine in preparation for the next pandemic. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021;64:102–104. doi: 10.1016/j.pcad.2020.04.006

5. Pelinski da Silveira M, da Silva Fagundes KK, Bizuti MR, et al. Physical exercise as a tool to help the immune system against COVID-19: an integrative review of the current literature. *Clin Exp Med.* 2021;21(1):15–28. doi: 10.1007/s10238-020-00650-3

6. Jiménez-Pavón D, Carbonell-Baeza A, Lavie CJ. Physical exercise as therapy to fight against the mental and physical consequences of COVID-19 quarantine: special focus in older people. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(3):386–388. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.009

7. D’Cruz RF, Perrin F, Birring SS, et al. Provision of holistic care after severe COVID-19 pneumonia: anticipating clinical need and managing resources. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1175–1176. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30529-4

8. Ferraro F, Calafiore D, Dambrosio F, et al. COVID-19 related fatigue: which role for rehabilitation in post-COVID-19 patients? A case series. *J Med Virol.* 2021;93(4):1896–1899. doi: 10.1002/jmv.26717

9. Kim SY, Kumble S, Patel B, et al. Managing the rehabilitation wave: rehabilitation services for COVID-19 survivors. *Arch Phys Med Rehabil.* 2020;101(12):2243–2249. doi: 10.1016/j.apmr.2020.09.372

10. Negrini S, Ferriero G, Kiekens C, Boldrini P. Facing in real time the challenges of the COVID-19 epidemic for rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020;56(3):313–315. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06286-3

11. Carda S, Invernizzi M, Bavikatte G, et al. COVID-19 pandemic. What should physical and rehabilitation medicine specialists do? A clinician’s perspective. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020;56(4):515–524. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06317-0

12. Белкин А.А. Синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром) // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2018. № 2. С. 12–23. [Belkin AA. Syndrome effects of intensive therapy — Post Intensive Care Syndrome (PICS). *Saltanov Intensive Care Herald.* 2018;(2):12–23. (In Russ).]

13. Андрейченко С.А., Бычинин М.В., Коршунов Д.И., Клыпа Т.В. Синдром приобретенной в ОИТ слабости у больных с дыхательной недостаточностью // Клиническая практика. 2021. Т. 12. № 2. С. 5–13. [Andreychenko SA, Vychinin MV, Korshunov DI, Klypa TV. ICU Acquired Weakness in Patients with Respiratory Failure. *Journal of Clinical Practice.* 2021;12(2):5–13. doi: 10.17816/clinpract72074

14. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М., и др. Реабилитационное лечение пациентов с НКИ COVID-19 в условиях ОИТ. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2021 (Прил. 1). С. 67–71. [Zabolotskikh IB, Kirov MYu, Lebedinskii KM, et al. Rehabilitation treatment of patients with NCI COVID-19 in ICU conditions. Anesthesia and intensive care for patients with COVID-19. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. *Saltanov Intensive Care Herald.* 2021;(Suppl 1): 67–71. (In Russ).]

15. De Biase S, Cook L, Skelton DA, et al. The COVID-19 rehabilitation pandemic. *Age Ageing.* 2020;49(5):696–700. doi: 10.1093/ageing/afaa118

16. Werner C, Scullen T, Mathkour M, et al. Neurological impact of Coronavirus Disease of 2019: practical considerations for the neuroscience community. *World Neurosurg.* 2020;139:344–354. doi: 10.1016/j.wneu.2020.04.222



17. Salman D, Vishnubala D, Le Feuvre P, et al. Returning to physical activity after COVID-19. *BMJ*. 2021;372:m4721. doi: 10.1136/bmj.m4721
18. Peach BC, Valenti M, Sole ML. A call for the World Health Organization to create international classification of disease diagnostic codes for post-intensive care syndrome in the age of COVID-19. *World Med Health Policy*. 2021;10.1002/wmh3.401. doi: 10.1002/wmh3.401
19. Owen AM, Patel SP, Smith JD, et al. Chronic muscle weakness and mitochondrial dysfunction in the absence of sustained atrophy in a preclinical sepsis model. *Elife*. 2019;8:e49920. doi: 10.7554/eLife.49920
20. Kamdar BB, Suri R, Suchyta MR, et al. Return to work after critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2020;75(1):17–27. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-213803
21. МКБ 10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Версия 2019. [ICD 10 is the 10th revision of the International Classification of Diseases. Version 2019. (In Russ.)] Режим доступа: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014>. Дата обращения: 15.02.2022.
22. Stam HJ, Stucki G, Bickenbach J, et al. Covid-19 and post intensive care syndrome: a call for action. *J Rehabil Med*. 2020;52(4):jrm00044. doi: 10.2340/16501977-2677
23. Pan C, Chen L, Lu C, et al. Lung recruitability in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a single-center observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(10):1294–1297. doi: 10.1164/rccm.202003-0527LE
24. Curci C, Pisano F, Bonacci E, et al. Early rehabilitation in post-acute COVID-19 patients: data from an Italian COVID-19 Rehabilitation Unit and proposal of a treatment protocol. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020;56(5):633–641. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06339-X
25. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KP, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med*. 2020;54(16):949–959. doi: 10.1136/bjsports-2020-102596
26. Tsutsui M, Gerayeli F, Sin DD. Pulmonary rehabilitation in a post-COVID-19 world: telerehabilitation as a new standard in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:379–391. doi: 10.2147/COPD.S263031
27. Yang LL, Yang T. Pulmonary rehabilitation for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Chronic Dis Transl Med*. 2020;6(2):79–86. doi: 10.1016/j.cdtm.2020.05.002
28. Lazzeri M, Lanza A, Bellini R, et al. Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a Position Paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists (ARIR). *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020;90(1). doi: 10.4081/monaldi.2020.1285
29. Calabrese M, Garofano M, Palumbo R, et al. Exercise training and cardiac rehabilitation in COVID-19 patients with cardiovascular complications: state of art. *Life (Basel)*. 2021;11(3):259. doi: 10.3390/life11030259
30. Brown KK, Martinez FJ, Walsh SL, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2020;55(6):2000085. doi: 10.1183/13993003.00085-2020
31. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: predictive factors and risk reduction strategies. *Pulm Med*. 2020;2020:6175964. doi: 10.1155/2020/6175964
32. Manson JJ, Crooks C, Naja M, et al. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(10):e594–e602. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30275-7
33. Bektas A, Schurman SH, Franceschi C, Ferrucci L. A public health perspective of aging: do hyper-inflammatory syndromes such as COVID-19, SARS, ARDS, cytokine storm syndrome, and post-ICU syndrome accelerate short- and long-term inflammaging? *Immun Ageing*. 2020;17:23. doi: 10.1186/s12979-020-00196-8
34. Zhao HM, Xie YX, Wang C. Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with coronavirus disease 2019. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(13):1595–1602. doi: 10.1097/CM9.0000000000000848
35. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819–824. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096
36. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1105–1108. doi: 10.1007/s00134-020-06059-6
37. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683–690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
38. Simpson R, Robinson L. Rehabilitation after critical illness in people with COVID-19 infection. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020;99(6):470–474. doi: 10.1097/PHM.0000000000001443
39. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, et al. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of Coronavirus Disease 2019: a review. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):1018–1027. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065
40. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Benali SA. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci*. 2020;41(10):2657–2669. doi: 10.1007/s10072-020-04575-3
41. Zanin L, Saraceno G, Panciani PP, et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir*. 2020;162(7):1491–1494. doi: 10.1007/s00701-020-04374-x
42. De Sousa RA, Improta-Caria AC, Aras-Júnior A, et al. Physical exercise effects on the brain during COVID-19 pandemic: links between mental and cardiovascular health. *Neurol Sci*. 2021;42(4):1325–1334. doi: 10.1007/s10072-021-05082-9
43. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268–2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597
44. Salari N, Hosseini-Far A, Jalali R, et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global Health*. 2020;16(1):57. doi: 10.1186/s12992-020-00589-w
45. Laxe S, Ferri J, Juárez-Belaunde A, et al. Neurorehabilitation in the times of Covid-19: insights from the Spanish Neurorehabilitation Society (SENr). *Brain Inj*. 2020;34(12):1691–1692. doi: 10.1080/02699052.2020.1830172
46. Zhang SX, Wang Y, Rauch A, Wei F. Unprecedented disruption of lives and work: Health, distress and life satisfaction of working adults in China one month into the COVID-19 outbreak. *Psychiatry Res*. 2020;288:112958. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112958
47. Pizarro-Pennarolli C, Sánchez-Rojas C, Torres-Castro R, et al. Assessment of activities of daily living in patients post COVID-19: a systematic review. *Peer J*. 2021;9:e11026. doi: 10.7717/peerj.11026
48. Belli S, Balbi B, Prince I, et al. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived the hospitalisation. *Eur Respir J*. 2020;56(4):2002096. doi: 10.1183/13993003.02096-2020
49. Sakai T, Hoshino C, Yamaguchi R, et al. Remote rehabilitation for patients with COVID-19. *J Rehabil Med*. 2020;52(9):jrm00095. doi: 10.2340/16501977-2731
50. Zerah L, Baudouin É, Pépin M, et al. Clinical characteristics and outcomes of 821 older patients with SARS-Cov-2 infection admitted to acute care geriatric wards. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(3):e4–e12. doi: 10.1093/gerona/glaa210
51. Mcloughlin BC, Miles A, Webb TE, et al. Functional and cognitive outcomes after COVID-19 delirium. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(5):857–862. doi: 10.1007/s41999-020-00353-8
52. Agarwal S, Jain R, Dogra S, et al. Cerebral microbleeds and leukoencephalopathy in critically ill patients with COVID-19. *Stroke*. 2020;51(9):2649–2655. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030940
53. Halpin SJ, Mclvor C, Whyatt G, et al. Post-discharge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2020;93(2):1013–1022. doi: 10.1002/jmv.26368
54. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации (версия 2 от 31.07.2020). Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). [Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation (version 2 of 31.07.2020). Medical rehabilitation for a new coronavirus infection (COVID-19). (In Russ.)] Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=367585>. Дата обращения: 15.02.2022.

55. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации (версия 14 от 27.12.2021). Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). [Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation (version 14 of 12/27/2021). Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Medical rehabilitation in case of a new coronavirus infection (COVID-19).] Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V14\\_27-12-2021.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf). Дата обращения: 15.02.2022.

56. Демченко Е.А., Красникова В.В., Янишевский С.Н. Практические рекомендации по физической реабилитации больных с тяжелым течением COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии // Артериальная гипертензия. 2020. Т. 26, № 3. С. 327–342. [Demchenko EA, Krasnikova VV, Yanishevskiy SN. Practical recommendations for physical re-

habilitation in patients with severe COVID-19 in intensive care units. *Arterial Hypertension*. 2020;26(3):327–342. (In Russ).] doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-327-342

57. Стариков С.М., Юдин В.Е., Калашников С.В., и др. Физическая реабилитация больных пневмонией, ассоциированной с коронавирусной инфекцией (COVID-19): учебное пособие. Москва: Перо, 2020. 75 с. [Starikov SM, Yudin VE, Kalashnikov SV, et al. Physical rehabilitation of patients with pneumonia associated with coronavirus infection (COVID-19): textbook. Moscow: Pero; 2020. 75 p. (In Russ).]

58. Европейское региональное бюро ВОЗ. Рекомендации для поддержки самостоятельной реабилитации после болезни, вызванной COVID-19. [WHO Regional Office for Europe. Recommendations to support self-rehabilitation after the disease caused by COVID-19. (In Russ).] Режим доступа: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/2020/support-for-rehabilitation-self-management-after-covid-19-related-illness-2020-produced-by-who/europe>. Дата обращения: 15.02.2022.

## 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; e-mail: [golotaa@yahoo.com](mailto:golotaa@yahoo.com); eLibrary SPIN: 7234-7870; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>

Соавторы:

**Сарана Андрей Михайлович**, к.м.н., доцент; e-mail: [asarana@mail.ru](mailto:asarana@mail.ru); eLibrary SPIN: 7922-2751; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3198-8990>

**Камилова Татьяна Аскарровна**, к.б.н.; e-mail: [kamilovaspb@mail.ru](mailto:kamilovaspb@mail.ru); eLibrary SPIN: 2922-4404; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6360-132X>

**Макаренко Станислав Вячеславович**, ассистент кафедры; e-mail: [st.makarenko@gmail.com](mailto:st.makarenko@gmail.com); eLibrary SPIN: 8114-3984; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1595-6668>

**Щербак Сергей Григорьевич**, д.м.н., профессор; e-mail: [b40@zdrav.spb.ru](mailto: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, PhD, Associate Professor; address: 9B Borisova st., 197706, Saint Petersburg, Sestroretsk, Russia; e-mail: [golotaa@yahoo.com](mailto:golotaa@yahoo.com); eLibrary SPIN: 7234-7870; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>

Co-authors:

**Andrey M. Sarana**, MD, PhD, Associate Professor; e-mail: [asarana@mail.ru](mailto:asarana@mail.ru); eLibrary SPIN: 7922-2751; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3198-8990>

**Tatyana A. Kamilova**, PhD; e-mail: [kamilovaspb@mail.ru](mailto:kamilovaspb@mail.ru); eLibrary SPIN: 2922-4404; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6360-132X>

**Stanislav V. Makarenko**, Assistant Lecturer; e-mail: [st.makarenko@gmail.com](mailto:st.makarenko@gmail.com); eLibrary SPIN: 8114-3984; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1595-6668>

**Sergey G. Scherbak**, MD, PhD, Professor; e-mail: [b40@zdrav.spb.ru](mailto:b40@zdrav.spb.ru); eLibrary SPIN: 1537-9822; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>

## СТАРЧЕСКАЯ АСТЕНИЯ И СТАРЧЕСКАЯ АПАТИЯ В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

© Д.К. Веселова, В.В. Белопасов

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

*В обзорной статье освещены патогенез, клинические проявления, диагностические критерии старческой астении и старческой апатии у пожилых людей. Особое внимание уделено феномену саркопении: рассматриваются фенотипическая классификация и современные подходы к лечению. Знание и понимание основных патогенетических звеньев старческой астении и старческой апатии, а также разработка единого алгоритма лечения данных патологических состояний могут оказать значительное влияние на продолжительность и качество жизни пожилых людей.*

**Ключевые слова:** старческая астения; старческая апатия; саркопения; новая коронавирусная инфекция; иммуносенесценция; COVID-19.

**Для цитирования:** Веселова Д.К., Белопасов В.В. Старческая астения и старческая апатия в повседневной клинической практике в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Клиническая практика.* 2022;13(1):66–78. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract104831>

Поступила 14.02.2022

Принята 16.03.2022

Опубликована 30.03.2022

## FRAILTY AND SENILE APATHY IN THE EVERYDAY CLINICAL PRACTICE IN THE CONDITIONS OF COVID-19

© D.K. Veselova, V.V. Belopasov

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

*The article covers the pathogenesis, clinical manifestations, and diagnostic criteria of frailty and senile apathy in the elderly. Special attention is paid to sarcopenia: the phenotypic classification and modern approaches to the treatment are discussed. The knowledge and understanding of the main pathogenetic links of sarcopenia, frailty and senile apathy, as well as the development of a single therapeutic line for these pathological conditions can significantly improve the life quality and expectancy of the elderly.*

**Keywords:** frailty; sarcopenia; apathy; COVID-19; immunosenescence.

**For citation:** Veselova DK, Belopasov VV. Frailty and Senile Apathy in the Everyday Clinical Practice in the Conditions of COVID-19. *Journal of Clinical Practice.* 2022;13(1):66–78. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract104831>

Submitted 14.02.2022

Revised 16.03.2022

Published 30.03.2022

*С точки зрения милосердия смерть хороша тем, что кладет конец старости. Смерть, упреждающая одряхление, более своевременна, чем смерть, завершающая его.*

Жан де Лабрюйер

### ВВЕДЕНИЕ

Проблемы старения волновали людей во все времена. Новая эпоха диктует новые правила: в наше время слово «долголетие» — отнюдь не пустой звук, здоровое старение является важным приори-

тетом общественного здравоохранения. Очевидно, что снижение физиологического резерва органов и систем, ведущее к повышению уязвимости организма пожилого человека к воздействию триггерных факторов, сопряжено с высоким риском

развития неблагоприятных исходов для здоровья, в частности потери автономности, инвалидизации, преждевременной когнитивной дисфункции. Таким образом, своевременное предотвращение истощения внутренних резервов организма имеет решающее значение для достижения фундаментальных целей здорового старения, а именно для развития и поддержания функциональных возможностей, обеспечивающих благополучие людей пожилого и старческого возраста.

Систематизация данных многочисленных публикаций, посвященных старению, позволила выделить ряд проблем, стоящих на повестке дня и требующих пристального внимания. К ним можно отнести старческую астению, история изучения которой уходит корнями всего лишь в 1943 год, когда в Британском медицинском журнале была впервые опубликована статья Марджори Уоррен (Marjory Warren) [1], стоявшей у истоков гериатрической медицины. Автор предложила ввести в клиническую практику персонализированный подход к пожилым людям, исходя из их специфических потребностей, значительно отличающихся от таковых в более молодом возрасте. Именно новая система классификации пациентов пожилого и старческого возраста позволила внедрить полезные виды вмешательств для различных групп больных, а также значительно преобразить качество оказываемой им врачебной помощи и сестринского ухода.

Термин «старческая астения» (англ. frailty — хрупкость), характеризующий угасание физиологических функций, развитие когнитивного дефицита, гиподинамии у пожилых людей, впервые стал использоваться в научных статьях с 1974 г., когда Чарльз Ф. Фэйхи (Charles F. Fahey), выступая на Федеральном совете по проблемам старения (Federal Council on Aging) Соединенных Штатов Америки, ввел его для оценки пожилых людей со «значительными физическими, когнитивными и эмоциональными нарушениями, нуждающихся в дополнительном внимании» [2, 3]. В 1978 г. он включил дополнение, что это «лица старше, но не всегда, 75 лет, которые в связи с наличием у них различных хронических заболеваний часто требуют одной или нескольких вспомогательных услуг для того, чтобы справиться с повседневной жизнью» [4]. Почти аналогичный взгляд высказал в своем научном обзоре под названием «Люди со старческой астенией — кто они?» (Who are the frail elderly?) К.В. Вудхаус [5]. По его мнению, «это люди в возрасте старше 65 лет, нуждающиеся в посторонней помощи для выпол-

нения повседневных задач, зачастую находящиеся на попечении в домах престарелых, не страдающие явными заболеваниями внутренних органов».

Особенно значительный рост публикаций по данной проблеме наблюдался в 90-х годах прошлого века. В ходе дискуссий термин «старческая астения» неоднократно пересматривался. D. Buchner и E. Wagner [6] высказана альтернативная точка зрения: это «обратимое состояние, характеризующееся снижением общего физиологического резерва с сохранением способности выполнять сложные функциональные задачи».

В клинических рекомендациях Российской ассоциации геронтологов и гериатров предлагается следующее определение [7]: «Старческая астения — ключевой гериатрический синдром, характеризующийся возрастассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти», он чаще прогрессирует, чем регрессирует. Причиной является наличие или развитие мультикоморбидных форм патологии.

Социальная и медицинская значимость своевременных диагностики и лечения возникающих и прогрессирующих с годами у пожилых людей заболеваний очевидна. По демографическим оценкам Организации Объединенных Наций и Вашингтонского Университета, с каждым годом отмечается прирост населения пожилого и старческого возраста, и, согласно прогнозам, в ближайшее время старение населения мира ускорится [8]: к 2050 г. 22% населения Земли будут составлять люди пенсионного возраста, а в странах мира на каждого работающего гражданина будет приходиться по пенсионеру. В связи с этим прогнозируется и рост числа людей с синдромом старческой астении. На данный момент распространенность данной формы патологии по всему миру среди населения в возрасте старше 60 лет оценивается примерно в 11–16%, значительно выше показатели у лиц в возрасте старше 85 лет. Во многих публикациях подчеркивается, что данный синдром чаще встречается у женщин [9–11].

### СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ СТАРЧЕСКОЙ «ХРУПКОСТИ»

Предлагаются к рассмотрению две модели развития старческой астении. Фенотипическая модель, предложенная L. Fried и соавт. [12], рассматривает

старческую астению в качестве синдрома регресса физиологического резерва, диагностическими критериями которого являются быстрая утомляемость, спонтанное нерезкое снижение веса в течение 12 мес, снижение мышечной силы, ограничение физической активности, замедление скорости ходьбы. Выявление трех и более симптомов, согласно фенотипической модели проекта SHARE (Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe; Обзор состояния здоровья, старения и выхода на пенсию в Европе), подразумевает наличие у пациента старческой астении, двух и менее — старческой преастении. Но такой подход к оценке клинических проявлений, по нашему мнению, является упрощенным, так как остаются без внимания значимые маркеры старческой астении — нарушения эмоционального состояния, когнитивная дисфункция и другие проявления дисрегуляции ментальной сферы [13].

В последние годы большие усилия прилагаются к выявлению внутриклеточных механизмов, лежащих в основе старческой астении. Ряд зарубежных авторов отводит важную роль в инициации клинических симптомов «поломке» микроРНК (miRNA, microRNA) [14]. МикроРНК, являясь одним из двух основных классов низкомолекулярных РНК, участвуют в регуляции экспрессии генов с помощью механизма РНК-интерференции и являются ключевыми трансрегуляторами большинства физиологических процессов: вот почему нарушения регуляции микроРНК констатируют при множестве заболеваний, в том числе при старческой астении, когнитивном дефиците различной степени выраженности [15]. Более того, некоторые микроРНК, по-видимому, играют важную роль в ингибировании апоптоза нервных клеток, пролиферации, дифференцировке и выживании нейронов [16].

Анализ зарубежных публикаций [4, 17] дает понимание того факта, что микроРНК в перспективе могут стать не только диагностическими, но и прогностическими биомаркерами старческой астении, могут быть использованы как для оценки скрытых механизмов развития и течения данного синдрома, так и в качестве потенциальных терапевтических агентов.

Модель накопления дефицитов была впервые представлена в статье А.В. Mitnitski и соавт. [18]: авторы рассматривают старческую астению как дефицитарное состояние, форму отклонения от возрастной нормы, которое проявляется не только клинически, но и в результатах лабораторных и/или функциональных тестов. Каждый признак получает

цифровое выражение, при математической обработке полученных данных вычисляется индекс (Frailty Index, FI), величина которого позволяет объективно определить степень выраженности дефицита.

Мы — сторонники недавно предложенной концепции А.Л. Cardoso и соавт. [4], которые считают, что при диагностике возникающих отклонений в соматической и психической сфере должны учитываться не только результаты гериатрической оценки (comprehensive geriatric assessment, CGA), немаловажное значение в их генезе могут играть присущие каждому индивидууму, но недооцененные им и врачом генетические, биологические, медицинские, социально-средовые неблагоприятные воздействия (табл. 1).

Предложено большое количество разнообразных шкал, опросников и тестов, определяющих наличие и степень выраженности синдрома старческой астении: Fried Frailty, FRAIL Scale, SHARE Frailty Instrument 75+, Frailty Phenotype, Continuous Frailty Scale (CFS), Frail Non-Disabled Scale, SOF Frailty, Frailty Trait Scale (FTS), SARC-F, SARC-CalF, SHARE Frailty, UEF Frailty, INTER-FRAIL, PRISMA-7, IMSIFI, LUCAS, Modelo Fried adaptado, Groningen Frailty Indicator, Tilburg Frailty Indicator, Gerontopole. Несмотря на то, что тесты не валидизированы в нашей стране, некоторые из них хорошо зарекомендовали себя в гериатрической практике. Помимо отечественного опросника «Возраст не помеха», предпочтение отдается более простым, повсеместно доступным методам, таким как тест 6-минутной ходьбы, фиксирование времени прохождения 4 м, вставания со стула 5 раз без помощи рук или подсчет количества подъемов в течение 30 сек. Каждый из них достаточно надежен, особенно, если в показатели измерения внесены поправки на рост и массу тела больного [19]. Для скрининговой оценки востребованы тест «Встань и иди» (Timed Up and Go test, TUG), опросники PRISMA-7, SARC-F, в которых пациенту предлагается оценить степень снижения мышечной силы, скорости ходьбы, вставания со стула, подъема по лестнице, эпизоды падений. Диагностически значимым считается результат  $\geq 4$  баллов [19]. При использовании теста на устойчивость (стопы вместе, полутандемное, тандемное положение ног в течение 10 сек), шкал баланса Берга (BBS), ходьбы и равновесия Тинетти (Functional Mobility Assessment in Elderly Patients), падений Морзе (Morse Fall Scale), краткой батареи тестов физической активности (The Short Physical Performance Battery, SPPB) оценивается способ-

Таблица 1 / Table 1

**Признаки, указывающие на вероятное наличие синдрома старческой астении [19] /  
Signs indicating the probable presence of senile asthenia syndrome [19]**

Медицинские	<ul style="list-style-type: none"> <li>• непреднамеренная потеря веса* (в течение последних 12 мес)</li> <li>• недержание мочи*</li> <li>• потеря аппетита</li> <li>• снижение мышечной массы/силы (саркопения)</li> <li>• остеопороз</li> <li>• снижение зрения/слуха</li> <li>• хроническая боль</li> <li>• повторные вызовы скорой медицинской помощи/госпитализации</li> </ul>
Когнитивно-поведенческие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• делирий*</li> <li>• когнитивные нарушения/деменция*</li> <li>• депрессия</li> <li>• поведенческие нарушения</li> <li>• нарушенный режим сон/бодрствование</li> </ul>
Функциональные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• зависимость от посторонней помощи*</li> <li>• значительное ограничение мобильности*</li> <li>• падения*, страх падений</li> <li>• нарушение равновесия</li> <li>• повышенная утомляемость</li> <li>• снижение физической активности/выносливости</li> </ul>
Медикаментозные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• факторы, предрасполагающие к развитию нежелательных реакций на лекарственные средства (наличие <math>\geq 4</math> хронических заболеваний, хроническая сердечная недостаточность, заболевания печени, полипрагмазия, анамнез нежелательных побочных реакций)</li> </ul>
Социально-средовые	<ul style="list-style-type: none"> <li>• социальная изоляция</li> <li>• изменение жизненных обстоятельств</li> <li>• изменение в поддержке семьи/опекуна</li> <li>• пребывание ухаживающего лица в состоянии стресса</li> </ul>

**Примечание.** \* Признаки, свидетельствующие о более высокой вероятности наличия у пациента синдрома старческой астении.

**Note:** \* Signs indicating a higher probability of the presence of senile asthenia syndrome.

ность удерживать равновесие в течение 10 сек, скорость ходьбы на расстояние 4 м и время (в сек), сохранение баланса при пятикратном подъеме со стула без помощи рук (возрастной показатель нормы — 10–12 баллов, 8–9 баллов — преастения, ниже — старческая астения).

По мнению экспертов EWGSOP2 [1], можно ограничиться оценкой одного параметра, который при диагностике саркопении является основным, — силы сжатия кисти с помощью кистевого динамометра Джамара. Стандартный вариант: тестирование правой и левой руки проводится трехкратно. Подтверждением саркопении служит снижение показателей мышечной силы менее 20 кг для женщин и менее 30 кг для мужчин [20, 21]. Однако при ряде заболеваний из-за нарушения подвижности в суставах кисти динамометрия неприемлема.

Изменение физического статуса больного констатируется при клиническом, инструментальном, лабораторном обследовании. Не менее ценная информация может быть получена при анализе шкал

общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI), FRAIL (Fatigue, Resistance, Ambulation, Illnesses, Loss of Weight), оценки здоровья (Patient Health Questionnaire, PHQ-9), статуса (шкала SPICES) и питания пациента (Mini Nutritional assessment, MNA). Базовую функциональную активность определяют по индексу Бартела (Barthel Activities of daily living Index), инструментальную — по шкале Лоутона (Lawton Instrumental activities of daily living Scale), степень выраженности немощности — по шкале оценки потребности и объема социально-бытовой помощи и ухода, когнитивного дефицита — по краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE), Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [22, 23].

### САРКОПЕНИЯ

Саркопения (от греч. sarx — *плоть, тело*, penia — *потеря*), ассоциированное с возрастом и/или наличием органной или системной патологии

прогрессирующее заболевание мышечной ткани, имеющее в МКБ (ICD)-10 код M62.8, было выделено в качестве отдельной нозологии в 1989 г. I. Rosenberg [24], в 2019 г. достигнут консенсус по использованию критериев и методов его диагностики [1]. Основные признаки — снижение мышечной силы, мобильности; нарушение автоматизма, скорости исполнительных функций при смене положения и форм движения; латентно нарастающая диффузная гипотрофия/атрофия мышц; потеря веса и мышечной массы; немощность; неустойчивость; потеря равновесия, особенно при ходьбе; высокий риск травматизма, переломов и других осложнений. При динапении (пресаркопении) больной субъективно отмечает снижение мышечной силы в тесте динамометрии, независимо от гендерной принадлежности. Другие признаки поражения, функционирования мышц отсутствуют, общая мышечная масса не претерпевает изменений. Развитие данного осложнения связано с возрастзависимым гормональным дисбалансом — уменьшением уровня общего тестостерона, соматотропного гормона, инсулиноподобного фактора роста, повышением паратиреоидного гормона [17].

В патоморфологическом исследовании мышечных биоптатов при естественном старении [25] установлено значительное уменьшение поперечного сечения быстрых мышечных волокон, при этом размер медленных остается неизменным. Возрастная редукция мышечных волокон сопровождается их денервацией, уменьшением числа митохондрий в мышечных и нервных клетках, компенсаторным перераспределением нагрузки на действующие миоциты, изменениями в нейромышечных синапсах в виде трансинаптической дегенерации [26, 27].

Результаты ЭМГ-исследования у пожилых свидетельствуют об уменьшении числа функционирующих моторных единиц, особенно страдают самые крупные и «быстрые» мышечные волокна [27].

У больных саркопенией выраженность морфологических и нейрофизиологических изменений неуклонно возрастает, особенно при нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофической склероз) [28–31]. Их наличие и тем более прогрессирование негативно отражаются на трудоспособности, качестве жизни, становятся причиной развития инвалидности и преждевременной смертности [32, 33]. Согласно статистическим данным, число больных саркопенией неуклонно увеличивается.

В зависимости от причины выделяют первичную (возрастассоциированную — у 10–29% старше

60 лет) и вторичную (обусловленную гиподинамией, особенностями питания, образа жизни, приемом некоторых лекарственных препаратов, перенесенными и сопутствующими формами патологии — СПИД, заболевания/опухоли эндокринных желез, легких, сердца, почек, соединительной и мышечной ткани, ЦНС) саркопению [30, 31, 34–37]. В последние годы получены доказательства связи утраты мышечной массы с генами, принимающими участие в иницировании и развитии патологического процесса (*ACE, ACTN3, MSTN, CNTF, IGF1, VDR*), генами-кандидатами (*GREM1, TRHR, ACVR1B*) [38].

Патогенетические механизмы развития саркопении активно изучаются, большое значение придается характерному для старения возрастзависимому снижению уровня тестостерона, эстрогена, соматотропного гормона, особо подчеркивается роль витамина D, инсулиноподобного фактора роста-1, инсулина, лептина [39].

В последние годы доминирует представление, что хроническое персистирующее воспаление, оксидативный стресс [40] и нейромышечная дегенерация [41] являются основными причинами поражения скелетной мускулатуры, обуславливающими снижение мышечной массы и силы. Оба признака — главные атрибуты старческой астении. Возникшие у больного нарушения в системе гомеостаза могут обусловить развитие миопении [32], миостеастоза [42], саркопениеческого, остеосаркопениеческого ожирения, остеосаркопении (снижение мышечной и костной массы) [43–46]. Каждому из указанных фенотипов присущи свойственные только ему клинические и морфологические проявления. Патогномично усиление выработки провоспалительных цитокинов, снижение чувствительности мышц к инсулину [47, 48].

Подтверждением диагноза считается потеря мышечной массы, снижение мышечной силы в сочетании с одним из двух признаков (уменьшение объема мышечной массы, нарушение функции скелетной мускулатуры) [1]. Обнаружение отклонений по всем трем параметрам — повод, чтобы заподозрить вероятность саркопении [49]. Для скрининга используют тесты «Ishii's formula» (оценка возраста, силы сжатия кисти, окружности голени), Chair Stand Test [11], опросники SARC-F, SARC-CalF, MSRA-5, MS-RA-7 (Mini Sarcopenia Risk Assessment) и тест Short Physical Performance Battery (SPPB). Определение мышечной силы скелетной мускулатуры чаще всего проводят с помощью ручного динамометра. У пациентов с выраженной атаксией, страдающих деменцией, имеющих тяжелую сердечно-сосуди-

стую патологию [1], можно ограничиться измерением скорости ходьбы, где снижение показателей <0,8 м/с служит критерием наличия у больного тяжелой саркопении [50].

Инструментальное измерение силы мышц нижних конечностей и мышц, выпрямляющих позвоночник, компьютерная томография (КТ) с определением скелетно-мышечного индекса, рентгеновская абсорбциометрия, изокинетическая динамометрия, биоимпедансометрия используются редко, преимущественно при проведении клинических исследований [33, 51]. Ценная информация для объективизации полученных данных может быть получена при использовании магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования [52–54]. Внесение в протокол ультразвукового обследования изучение мышечной ткани — хорошее подспорье при обследовании маломобильных пациентов.

### СТАРЧЕСКАЯ АПАТИЯ

Термин «апатия» (от греч. *a* — отсутствие, *pathos* — страсть, волнение) обозначает симптомокомплекс, проявляющийся в безразличии, безучастности, отрешенности к происходящему, отсутствии эмоционального реагирования и стремления к какой-либо деятельности. Главной особенностью апатии является дефицит мотивации, а в отличие от депрессии ей характерна эмоциональная нейтральность, но не гипотимия. Чаще всего апатия является спутником развития тяжелых, нередко малокурабельных заболеваний, в том числе неврологических, таких как болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, все виды деменции [55, 56]. При заболеваниях с хорошим прогнозом наличие апатии нельзя связать с нозологией, объяснить изменением уровня сознания или когнитивными нарушениями [57]. Обращают внимание на отсутствие у этих больных самоиницированных реакций [58], но эмоциональная нейтральность не означает, что больной не в состоянии эмоционально реагировать на внешние воздействия [59].

R. Levy и B. Dubois [60], изучая механизмы возникновения апатии, выделили три патогенетических процесса, определяющих ее развитие:

1) эмоционально-аффективный (при нарушении взаимосвязи между эмоционально-аффективными сигналами при предстоящем или текущем патологическом процессе с повреждением наиболее важных структур — префронтальной коры и/или базальных ганглиев, определяющих инициацию и протекание поведенческих реакций);

2) когнитивный (в связи с возникшими проблемами в разработке плана текущих или предстоящих действий);

3) снижение самоактивации (из-за невозможности активировать мысли или действия при относительно сохранной способности реагировать на побуждающие стимулы извне). Этот вариант авторы назвали «психической акинезией».

В 2009 г. группой французских ученых были разработаны и предложены к использованию в клинической практике диагностические критерии апатии:

- 1) характеризующий ее главный признак — отсутствие мотиваций — должен присутствовать не менее 4 недель;
- 2) обязательное наличие двух из трех других симптомов — дефицит целенаправленной когнитивной активности, ограничение форм целенаправленного поведения, снижение уровня эмоционального реагирования;
- 3) отстранение от бытового и социального функционирования [61].

Выявление диагностических критериев апатии облегчается с использованием шкалы Apathy Evaluation Scale (AES) [62].

В 2018 г. были определены новые диагностические стандарты. Согласно обновленным критериям, наличие апатии у пациента достоверно подтверждается [63, 64]:

- 1) количественным снижением целенаправленной активности во всех сферах жизнедеятельности (эмоциональной, поведенческой, когнитивной, социальной) по сравнению с предыдущим уровнем функционирования. О возникших проблемах может сообщить сам пациент или наблюдающие за ним лица;
- 2) выявлением по крайней мере двух симптомов из трех доменов, характеризующих функционирование, при условии, что они присутствуют у пациента большую часть времени на протяжении как минимум последних 4 недель:
  - **домен I (поведение, память)<sup>1</sup>:** привлекающие внимание окружающих изменения в целенаправленной деятельности и познавательной активности, о чем свидетельствует один и более из следующих симптомов:
    - общий уровень активности (пациент недостаточно активен в повседневной дея-

<sup>1</sup> Симптомы (I–II) не обусловлены потерей зрения и слуха, двигательными расстройствами, нарушениями уровня сознания, эффектами химических веществ (например, алкоголя, наркотических средств, медикаментов) или серьезными изменениями в окружающей среде пациента.



- тельности, не прилагает должных усилий при выполнении необходимых задач или нуждается в побуждении);
- настойчивость (отсутствуют послы к общению, выполнению рутинной физической и умственной работы, решению возникших проблем, поиску способов, как справиться с ними);
  - реализация выбора (большую часть времени пациента занимает выбор между вопросами делать или не делать);
  - интерес к посторонним проблемам (утрачивается или значительно снижается интерес к происходящим событиям);
  - интерес к собственной личности (утрата или значительное снижение интереса к собственным здоровью, внешнему виду, нуждам и потребностям);
- **домен II (эмоциональная сфера)<sup>1</sup>:** отсутствие или ослабление эмоциональной реактивности выражается в наличии по крайней мере одного из следующих симптомов:
    - эмоциональные реакции на позитивные и негативные события не столь выражены, как это было до заболевания;
    - пациент реже проявляет самогенерируемые эмоции, не заинтересован в общении; события, которые должны быть для него значимы, остаются без должного внимания;
    - утрачивается сопереживание: пациент не беспокоится о том, как его слова и поступки влияют на окружающих; снижается заинтересованность в идентификации себя, общении другими людьми, в том числе значимыми;
    - угасают вербальные или физические реакции, отражающие эмоциональное состояние пациента;
  - **домен III (социальная сфера):** отсутствие или ослабление вовлеченности в социальное взаимодействие, на что указывает по крайней мере один из следующих симптомов:
    - пациент не проявляет инициативы в реализации планов на социальные или досуговые мероприятия;
    - он неохотно участвует либо полностью равнодушен к социальным и досуговым мероприятиям, предлагаемым ему окружающими людьми;
    - меньше интересуется членами своей семьи, работой, друзьями;
- не склонен начинать сам разговор или старается как можно быстрее отстраниться от общения;
  - самоограничивается от социальных контактов: предпочитает оставаться дома чаще или дольше обычного; не проявляет интереса к знакомству с другими людьми.
- Совокупная оценка выделенных доменов с использованием мини-теста психического состояния, Монреальского когнитивного теста (MoCA), батареи оценки функций лобных долей (FAB), шкалы депрессии Гамильтона, обновленных версий клинической диагностики апатии (AES-C, AES-S) позволяет охарактеризовать данный признак как гетерогенный синдром потери мотивации, изменения форм аффекта, поведения, исполнительных функций и уровня познания, связанный с возможным повреждением головного мозга [59, 62].
- При проведении позитронно-эмиссионной томографии головного мозга установлено, что у пациентов с ранним началом болезни Альцгеймера появление апатии ассоциировано со значительным снижением метаболизма глюкозы в левых лобно-орбитальных областях [65]. Предполагается, что ее возникновение является следствием патологических изменений в орбитофронтальной коре, передней поясной извилине и миндалевидном теле височной доли, у больных с когнитивной апатией — преимущественно в латеральной задней лобной коре, с двигательной апатией — в полосатом теле, педункулопонтинном ядре (PPN) [66, 67].
- V.V. Chilovi и соавт. [68], обследуя больных с умеренными когнитивными расстройствами, апатией, депрессией и их сочетанием, обнаружили самый высокий процент перехода в деменцию при наличии апатии (60%), меньший (19%) — если имелась депрессия и апатия. К аналогичному выводу при оценке 1713 пациентов пришел M. Ruthirakuhan [69]: пациенты с апатией имеют больший риск развития деменции, чем с депрессией. Эти результаты нашли подтверждение и в аналитическом обзоре [70], и публикации N. Roberto и соавт. [71]. При исследовании 2137 пациентов было установлено, что из 4 форм эмоционального реагирования (раздражительность, апатия, тревога и депрессия) только аффективная неустойчивость и апатия являются предикторами деменции; тревога и депрессия не относятся к факторам риска. Характерный для апатии симптомокомплекс может быть идентифицирован даже на стадии развития легких когнитивных нарушений [59, 62].

Ранняя оценка клинических проявлений и выявление апатии практически значимы для прогнозирования возможной эволюции от умеренного когнитивного расстройства к деменции не только при заболеваниях головного мозга, но и при наличии у больных старческой астении.

### СИНДРОМ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ И COVID-19

С начала пандемии люди пожилого и старческого возраста составили наибольшую долю населения по результатам госпитализации и смертности из-за COVID-19 не только в нашей стране, но и в Европе, Великобритании, Соединенных Штатах Америки (США) и Канаде [9, 10]. По сравнению с молодыми, они более подвержены неблагоприятным исходам не только при вирусных инфекциях, но и многих сопутствующих возрасту заболеваниях [25]. Установлено, что с годами у пожилых людей происходит постепенное подавление иммунной реактивности из-за снижения количества нативных CD4+CD45RA+Т-лимфоцитов, накопления Т-клеток памяти и изменения функции В-клеток, продуцирующих антитела [72, 73]. Такая трансформация, являющаяся ключевым звеном инфламэйджинга (от англ. inflammaging), получила название «иммуносенесценция» (от англ. immunosenescence). Теория инфламэйджинга рассматривает старение организма и развитие возрастассоциированных заболеваний как следствие хронического персистирующего воспалительного процесса, который развивается на протяжении всей жизни под негативным воздействием факторов инфекционной и неинфекционной природы. Инфламэйджинг обладает рядом свойств, отличающих его от острого воспаления, а именно: хроническое течение, слабая степень вы-

раженности воспалительного процесса, стертость клинических проявлений [7]. Примечательно, что инфламэйджинг ассоциируется с прогрессирующим увеличением провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины IL-1b, IL-6, фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) [74], что существенно влияет на исход заболевания при заражении COVID-19 и выживаемость пациентов с синдромом старческой астении при тяжелом течении инфекции [74].

Обобщенные данные по динамике развития патологического процесса при инфицировании COVID-19 у пожилых с отсутствием и наличием старческой астении представлены на рис. 1.

Получены также убедительные доказательства [75], что снижение разнообразия кишечной микробиоты у пациентов пожилого и старческого возраста также является одним из патологических звеньев развития тяжелой формы COVID-19.

Хотя наличие синдрома старческой астении не определяет повышенный риск заражения новым коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) [76], тем не менее у пожилых людей, имеющих данный симптомокомплекс, вероятность тяжелого течения COVID-19, включая развитие дыхательной недостаточности и тяжелой гипоксемии, с необходимостью применения искусственной вентиляции легких выше, чем у пациентов с преастенией и отсутствием астении [77, 78].

Метаболический стресс, инициированный «цитокиновым штормом», недостаточность потребления белка, длительная иммобилизация, наличие ассоциированной с возрастом и инфицированием полиорганной патологии, гипо- и адинамия, нарушение энергообеспечения мышечной ткани являются значимыми факторами развития и прогрессирования миостеатоза и саркопении не только у больных стар-

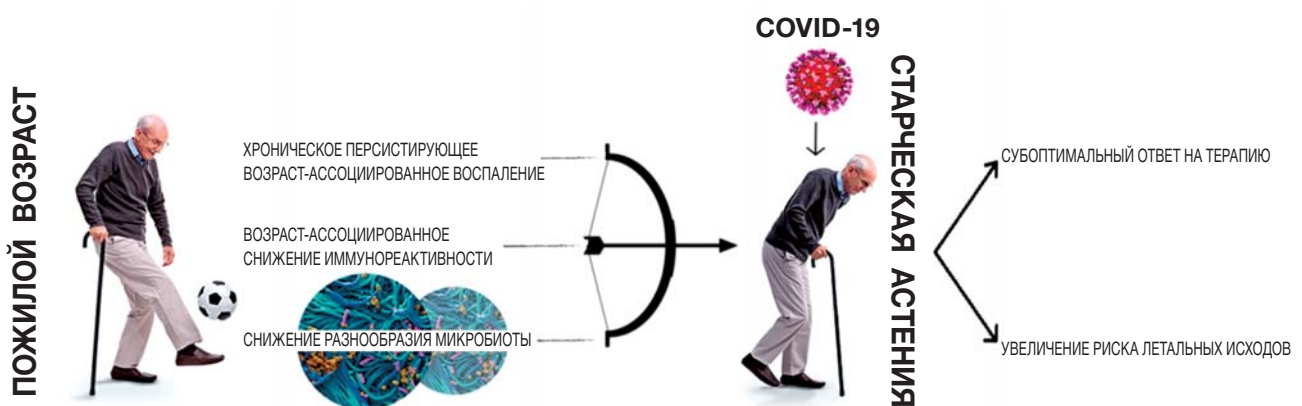


Рис. 1. Ключевые патологические звенья, определяющие неблагоприятный исход COVID-19 у пациентов с синдромом старческой астении.

Fig. 1. Key pathological links determining the unfavorable outcome of COVID-19 in patients with senile asthenia syndrome.

ческой астенией, но и тех, у кого отсутствовали ее клинические проявления [79–82]. Нарушение структуры, сократительной способности, снижение выносливости грудных, дыхательных мышц и диафрагмы, уменьшение подвижности ребер негативно отражается на параметрах внешнего дыхания, вентиляции легких, увеличивает время больного на искусственной вентиляции легких, а также экстубирования и отлучения его от вентилятора становится причиной пролонгирования искусственной вентиляции легких, баротравмы легких, паралича, разрыва диафрагмы, стойкой икоты, вентиляторзависимой пневмонии, при дисфункции глотательных мышц — аспирационной пневмонии, что пагубно отражается на лечении острого респираторного дистресс-синдрома, исходе заболевания, особенно если у зараженных SARS-CoV-2 развилось осложнение в виде воспалительной или лекарственной миопатии критических состояний [83–93]. При аутопсии в диафрагме пациента с COVID-19, помимо экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), удалось обнаружить и РНК SARS-CoV-2 [84, 94].

Поражение дыхательных мышц является важной независимой внелегочной первопричиной сохранения респираторных симптомов, периодического падения уровня сатурации при пульсоксиметрии в ближайшем и отдаленном периоде после инфицирования любым известным штаммом при наличии симптомокомплексов Post Intensive Care Syndrome (постреанимационная болезнь), post-acute COVID-19 syndrome, chronic COVID syndrome, Long COVID (постковидные синдромы) [95–99].

Апатия у пожилых людей во время пандемии развивается часто, но главным образом у пациентов с пограничными нервно-психическими расстройствами [100] и болезнью Альцгеймера [101]. По последним данным [102], вакцинация от коронавируса больным со старческой астенией во многих странах мира противопоказана: так, например, органы здравоохранения Норвегии, основываясь на печальном опыте высокой смертности, призывают перед вакцинацией проводить обязательное углубленное обследование всех пациентов в возрасте старше 65 лет на наличие у них симптомокомплекса старческой астении [103]. Целью скрининга является прогнозирование не только ответа на вакцинацию, но и заблаговременное предотвращение неблагоприятного исхода COVID-19. Кроме того, скрининг гарантирует проведение таргетной терапии у пациентов данной категории, позволяет отграничивать больных, нуждающихся в госпитализации,

от тех, кому безопаснее и целесообразнее получить помощь и необходимый уход вне больничных учреждений [74, 104]. Для этой цели рекомендуется использовать шкалы EFS [105], The Hospital Frailty Risk Score (HFRS) [106], PRISMA-7 [107], FRAIL [108], CFS [109], расчет индекса «старческой хрупкости» (FI) [110]. Однако в большинстве зарубежных публикаций предпочтение отдается клинической шкале «старческой хрупкости» (CFS), преимуществами которой являются легкость применения, отсутствие необходимости в использовании дополнительных методов обследования [109].

Анализ научных статей, опубликованных в течение последних 6 мес, свидетельствует о большом интересе к изучению влияния синдрома старческой астении и ассоциированных с ним форм коморбидной патологии на исход заболевания при COVID-19. В ретроспективном когортном исследовании с участием пациентов в возрасте 59–85 лет с перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19 Z. Steinmeyer и соавт. [111] выявили, что 37% больных имели хронические респираторные заболевания, 11% — сахарный диабет, 69% — гипертоническую болезнь, 48% — другие сердечно-сосудистые заболевания, что объясняет наличие полипрагмазии в 44–65% случаев в зависимости от формы патологии. Средняя продолжительность пребывания в стационаре для большинства пациентов составляла 12 дней, из них у 10% диагностирована старческая астения, у 45% — деменция, у 30% — различные формы ограничения двигательной активности. Вынужденная длительная изоляция пациентов при COVID-19, негативное воздействие инфекции на головной мозг могут спровоцировать развитие делирия, усугубить его течение не только при наличии деменции, но и старческой астении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании изложенных данных можно сделать вывод, что старческая астения является одним из неблагоприятных исходов старения, но не неотъемлемой его частью.

Темп развития и полиморфизм клинических проявлений старческой астении определяются совокупностью генетических, психосоциальных, биологических и других факторов, негативно влияющих на человека на протяжении его жизни.

Лица, прожившие более 60 лет, склонны к развитию старческой астении и саркопении, но не у всех из них с диагностированной саркопенией

формируется симптомокомплекс, характерный для старческой астении.

Снижение физической активности, неполноценное питание, развитие торакального миостеатоза, саркопении, прогрессирующее нарушение функции грудных, дыхательных мышц и диафрагмы определяют неблагоприятное течение и исход у больных COVID-19 и старческой астенией.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Д.К. Веселова — анализ литературы, написание текста, подготовка иллюстраций; В.В. Белопасов — идея и концепция обзора, корректура 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.** D.K. Veselova — literature analysis, manuscript editing, illustrations; V.V. Belopasov — the idea and concept of the review, text proofreading. 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 поисково-аналитической работы.

**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. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169
2. Турушева А.В., Фролова Е.В., Дегриз Ж.М. Эволюция теории старческой астении // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета*. 2017. Т. 9, № 1. P. 117–124. [Turusheva AV, Frolova EV, Degriz JM. Evolution of the theory of senile asthenia. *Bulletin of the North-Western State Medical University*. 2017;9(1):117–124. (In Russ).]
3. Wan H, Goodkind D, Kowal P. International Population Reports. P95/16-1. An Aging World: 2015 Washington. dC: u.S. Government Publishing Office; 2016. 165 p.

4. Cardoso AL, Fernandes A, Aguilar-Pimentel JA, et al. Towards frailty biomarkers: candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases. *Aging Res Rev*. 2018; 47:214–277. doi: 10.1016/j.arr.2018.07.004
5. Woodhouse KW, Wynne H, Baillie S, James OF, Rawlins MD. Who are the frail elderly? *Q J Med*. 1988 Jul;68(255):505–6. doi: 10.1093/OXFORDJOURNALS.QJMED.A068216
6. Buchner DM, Wagner EH. Preventing frail health. *Clin Geriatr Med*. 1992;8(1):1–17.
7. Клинические рекомендации «Старческая астения». Москва, 2020. 88 с. [Clinical recommendations «Senile asthenia». Moscow; 2020. 88 p. (In Russ).]
8. Щербакоева Е.М. Старение населения мира по оценкам ООН 2019 года // *Демоскоп Weekly*. 2019. № 837–838. С. 1–26. [Shcherbakova EM. The aging of the world's population according to UN estimates in 2019. *Demoscope Weekly*. 2019;(837–838):1–26. (In Russ).]
9. Faller JW, Pereira DN, de Souza S, et al. Instruments for the detection of frailty syndrome in older adults: a systematic review. *PLOS One*. 2019;14(4):55–64. doi: 10.1371/journal.pone.0216166
10. Guidet B, de Lange DW, Boumendil A, et al. The contribution of frailty, cognition, activity of daily life and comorbidities on outcome in acutely admitted patients over 80 years in European ICUs: the VIP2 study. *Intensive Care Med*. 2020;46(1):57–69. doi: 10.1007/s00134-019-05853-1
11. Penteado CT, Loureiro JC, Pais MV, et al. Mental health status of psychogeriatric patients during the 2019 new coronavirus disease (COVID-19) pandemic and effects on caregiver burden. *Front Psychiatry*. 2020;11:578672. doi: 10.3389/fpsy.2020.578672
12. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(3): 255–263. doi: 10.1093/gerona/glaa280
13. Чукаева И.И., Ларина В.Н., Карпенко Д.Г., Ларин В.Г. Новое направление в оценке приверженности лечению — акцент на гериатрические синдромы // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017. Т. 16, № 3. С. 46–51. [Chukaeva II, Larina VN, Karpenko DG, Larin VG. A new direction in assessing treatment adherence — emphasis on geriatric syndromes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(3):46–51. (In Russ).] doi: 10.15829/1728-8800-2017-3-46-51
14. Carini G, Musazzi L, Bolzetta F, et al. The potential role of miRNAs in cognitive frailty. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:763110. doi: 10.3389/fnagi.2021.763110
15. He B, Chen W, Zeng J, et al. MicroRNA-326 decreases tau phosphorylation and neuron apoptosis through inhibition of the JNK signaling pathway by targeting VAV1 in Alzheimer's disease. *J Cell Physiol*. 2020;235:480–493. doi: 10.1002/jcp.28988
16. Zhang Q, Wu X, Yang J. MiR-194-5p protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via MAPK1/PDEN/AKT pathway. *Ann Transl Med*. 2021;9:654. doi: 10.21037/atm-21-807
17. Vatic M, von Haehling S, Ebner N. Inflammatory biomarkers of frailty. *Exp Gerontol*. 2020;133:110858. doi: 10.1016/j.exger.2020.110858
18. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *Scientific World J*. 2001;1: 323–336. doi: 10.1100/tsw.2001.58
19. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения» // *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020. № 1. С. 11–46. [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical recommendations «Senile asthenia». *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):11–46. (In Russ).] doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46
20. Сафонова Ю.А., Зоткин Е.Г. Диагностическая значимость функциональных тестов для оценки возраст-ассоциированной саркопении // *Остеопороз и остеопатии*. 2016. Т. 19, № 2. С. 109–109. [Safonova YuA, Zotkin EG. Diagnostic significance of functional tests for the assessment of age-associated sarcopenia. *Osteoporosis and Osteopathies*. 2016;19(2):109–109. (In Russ).] doi: 10.14341/osteo20162109-109

21. Сафонова Ю.А. Саркопения как фактор риска падений и переломов // *Клиницист*. 2019. Т. 13, № 3-4. С. 22–28. [Safonova YuA. Sarcopenia as a risk factor for falls and fractures. *Clinician*. 2019;13(3-4):22–28. (In Russ).]
22. Клинические тесты в гериатрии. Методические рекомендации / под ред. проф. О.Н. Ткачевой. Москва: Прометей, 2019. 62 с. [Clinical tests in geriatrics. Methodological recommendations. Ed. by O.N. Tkacheva. Moscow: Prometei; 2019. 62 p. (In Russ).]
23. Полищук Ю.И., Летников З.В. Синдром старческой астении в геронтологии и гериатрии с точки зрения геронтопсихиатрии // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2018. Т. 28, № 4. С. 71–74. [Polishchuk Yul, Letnikova ZV. Senile asthenia syndrome in gerontology and geriatrics from the point of view of gerontopsychiatry. *Social and Clinical Psychiatry*. 2018;28(4):71–74. (In Russ).]
24. Rosenberg PB, Lanctôt KL, Drye LT, et al. ADMET Investigators. Safety and efficacy of methylphenidate for apathy in Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(8):810–816.
25. Turner G, Clegg A; British Geriatrics Society; Age UK; Royal College of General Practitioners. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing*. 2014;43(6):744–747. doi: 10.1093/ageing/afu138
26. García ML, Fernández A, Solas MT. Mitochondria, motor neurons and aging. *J Neurol Sci*. 2013;330(1-2):18–26. doi: 10.1016/j.jns.2013.03.019
27. Gonzalez-Freire M, de Cabo R, Studenski SA, Ferrucci L. The neuro-muscular junction: aging at the crossroad between nerves and muscle. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:208. doi: 10.3389/fnagi.2014.00208
28. Da Luz MC, Pinho CP, Bezerra GK, et al. SARC-F and SARC-CalF in screening for sarcopenia in older adults with Parkinson's disease. *Exp Gerontol*. 2021;144:111183. doi: 10.1016/j.exger.2020.111183
29. Waite SJ, Maitland S, Thomas A, Yarnall AJ. Sarcopenia and frailty in individuals with dementia: a systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021;92:104268. doi: 10.1016/j.archger.2020.104268
30. Gómez-Gómez ME, Zapico SC. Frailty, cognitive decline, neurodegenerative diseases and nutrition interventions. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2842. doi: 10.3390/ijms20112842
31. Hofmeister F, Baber L, Ferrari U, et al. Late-onset neuromuscular disorders in the differential diagnosis of sarcopenia. *BMC Neurol*. 2021;21(1):241. doi: 10.1186/s12883-021-02264-y
32. Королева М.В., Кудашкина Е.В., Шарова А.А., и др. Саркопения как предиктор снижения социализации и качества жизни у пациентов старшего возраста // *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2019. Т. 5, № 4. С. 150–159. [Koroleva MV, Kudashkina EV, Sharova AA, et al. Sarcopenia as a predictor of decreased socialization and quality of life in older patients. *Scientific Results of Biomedical Research*. 2019;5(4):150–159. (In Russ).]
33. Гуляев Н.И., Ахметшин И.М., Гордиенко А.В., и др. Саркопения. Взгляд терапевта // *Клиническая патофизиология*. 2019. Т. 25, № 1. С. 3–8. [Gulyaev NI, Akhmetshin IM, Gordienko AV, et al. Sarcopenia. The therapist's view. *Clinical Pathophysiology*. 2019;25(1):3–8. (In Russ).]
34. Сулейманова А.К., Сафонова Ю.А., Баранова И.А. Частота саркопении у пациентов со стабильной хронической обструктивной болезнью легких: сравнение диагностических алгоритмов Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (редакция 2010 и 2018 гг.) // *Пульмонология*. 2019. Т. 29, № 5. С. 564–570. [Suleymanova AK, Safonova YuA, Baranova IA. Frequency of sarcopenia in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: comparison of diagnostic algorithms of the European Working Group on Sarcopenia in the Elderly (revision 2010 and 2018). *Pulmonology*. 2019;29(5):564–570. (In Russ).] doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-564-570
35. Ахметшин И.М. Диагностическое значение саркопении в оценке фильтрационной функции почек у больных хронической сердечной недостаточностью: Дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2020. 149 с. [Akhmetshin IM. Diagnostic significance of sarcopenia in the assessment of filtration function of kidneys in patients with chronic heart failure [dissertation]. Saint Petersburg; 2020. 149 p. (In Russ).]
36. Beerli MS, Leugrans SE, Delbono O, et al. Sarcopenia is associated with incident Alzheimer's dementia, mild cognitive impairment, and cognitive decline. *J Am Geriatr Soc*. 2021; 69(7):1826–1835. doi: 10.1111/jgs.17206
37. Yuksel H, Balaban M, Tan OO, Mungan S. Sarcopenia in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 58:103471. doi: 10.1016/j.msard.2021.103471
38. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Володичева В.Л., и др. Саркопения глазами эндокринолога // *Ожирение и метаболизм*. 2018. Т. 15, № 3. С. 21–27. [Mokrysheva NG, Krupinova YuA, Volodicheva VL, et al. Sarcopenia through the eyes of an endocrinologist. *Obesity and Metabolism*. 2018;15(3):21–27. (In Russ).] doi: 10.14341/OMET9792
39. Ali S, Garcia JM. Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options — a mini-review. *Gerontology*. 2014;60(4):294–305. doi: 10.1159/000356760
40. Park CH, Do JG, Lee YT, Yoon KJ. Sarcopenic obesity associated with high-sensitivity C-reactive protein in age and sex comparison: a two-center study in South Korea. *BMJ Open*. 2018;8:e021232. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021232
41. Kaji H. Interaction between Muscle and Bone. *J Bone Metab*. 2014;21(1):29–40. doi: 10.11005/jbm.2014.21.1.29
42. Correa-de-Araujo R, Addison O, Mijlkovic I, et al. Myosteatosis in the context of skeletal muscle function deficit: an interdisciplinary workshop at the national institute on aging. *Front Physiol*. 2020;11:963. doi: 10.3389/fphys.2020.00963
43. Choi KM. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Intern Med*. 2016;31(6):1054–1060. doi: 10.3904/kjim.2016.193
44. Сулейманова А.К. Синдром остеосаркопении у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2020. 23 с. [Suleymanova AK. Osteosarcopenia syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease [abstract dissertation]. Moscow; 2020. 23 p. (In Russ).]
45. Тополянская С.В. Роль интерлейкина 6 при старении и возрастассоциированных заболеваниях // *Клиницист*. 2020. Т. 14, № 3-4. С. 10–17. [Topolyanskaya SV. The role of interleukin 6 in aging and age-associated diseases. *Clinician*. 2020;14(3-4):10–17. (In Russ).] doi: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K633
46. Тополянская С.В. Саркопения, ожирение, остеопороз и старость // *Сеченовский вестник*. 2020. Т. 11, № 4. С. 23–35. [Topolyanskaya SV. Sarcopenia, obesity, osteoporosis and old age. *Sechenovsky Bulletin*. 2020;11(4):23–35. (In Russ).] doi: 10.47093/2218-7332.2020.11.4.23-35
47. Григорьева И.И., Раскина Т.А., Летаева М.В., и др. Саркопения: особенности патогенеза и диагностики // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т. 4, № 4. С. 105–116. [Grigorieva II, Raskina TA, Letaeva MV, et al. Sarcopenia: features of pathogenesis and diagnosis. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(4):105–116. (In Russ).] doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116
48. Шостак Н.А., Мурадянец А.А., Кондрашов А.А. Саркопения и перекрестные синдромы — значение в клинической практике // *Клиницист*. 2016. Т. 10, № 3. С. 10–14. [Shostak NA, Muradyants AA, Kondrashov AA. Sarcopenia and cross syndromes — significance in clinical practice. *Clinician*. 2016;10(3):10–14. (In Russ).] doi: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-10-14
49. Tagliafico AS, Bignotti B, Torri L, Rossi F. Sarcopenia: how to measure, when and why. *Radiol Med*. 2022. doi: 10.1007/s11547-022-01450-3
50. Mohieldin S, Batsis JA, Minor CM, et al. Band Pass: a bluetooth-enabled remote monitoring device for sarcopenia. *IEEE Int Conf Commun Workshops*. 2021;2021:10.1109/iccworkshops50388.2021.9473520. doi: 10.1109/iccworkshops50388.2021.9473520
51. Закревский А.И., Федорова А.А., Пасечник И.Н., Кутепов Д.Е. Саркопения: как ее диагностировать? // *Клиническое питание и метаболизм*. 2021. Т. 2, № 1. С. 13–22. [Zakrevsky AI,

- Fedorova AA, Pasechnik IN, Kutepov DE. Sarcopenia: how to diagnose it? *Clinical Nutrition and Metabolism*. 2021;2(1):13–22. (In Russ.) doi: 10.1718-16/clinutr71107
52. Масенко В.Л., Коков А.Н., Григорьева И.И., Кривошапова К.Е. Лучевые методы диагностики саркопении // *Исследования и практика в медицине*. 2019. Т. 6, № 4. С. 127–137. [Masenko VL, Kokov AN, Grigorieva II, Krivoshepova KE. Radiation methods of diagnosis of sarcopenia. *Research and Practice in Medicine*. 2019;6(4):127–137. (In Russ.)] doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-13
53. Lee K, Shin Y, Huh J, et al. Recent issues on body composition imaging for sarcopenia evaluation. *Korean J Radiol*. 2019;20(2):205–217. doi: 10.3348/kjr.2018.0479
54. Albano D, Messina C, Vitale J, Sconfienza LM. Imaging of sarcopenia: old evidence and new insights. *Eur Radiol*. 2020;30(4):2199–2208. doi: 10.1007/s00330-019-06573-2
55. Cohen E, Bay AA, Ni L, Hackney ME. Apathy-related symptoms appear early in parkinson's disease. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(1):91. doi: 10.3390/healthcare1001-0091
56. Radakovic R, Colville S, Cranley D, et al. Multi-dimensional apathy in behavioral variant frontotemporal dementia, primary progressive aphasia, and Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2021;34(5):349–356. doi: 10.1177/0891988720924716
57. Jonsson M, Edman A, Lind K, et al. Apathy is a prominent neuropsychiatric feature of radiological white-matter changes in patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25(6):588–595. doi: 10.1002/gps.2379
58. Аведисова А.С., Гехт А.Б., Захарова К.В., и др. Апатия в структуре психических и неврологических расстройств позднего возраста // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014. Т. 114, № 6. С. 77–85. [Avedisova AS, Geht AB, Zakharova KV, et al. Apathy in the structure of mental and neurological disorders of late age. *J Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2014;114(6):77–85. (In Russ.)]
59. Furneri G, Platania S, Privitera A, et al. The Apathy Evaluation Scale (AES-C): psychometric properties and invariance of Italian version in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(18):89597. doi: 10.3390/ijerph18189597
60. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cerebral Cortex*. 2006;16(7):916–928. doi: 10.1093/cercor/bhj043
61. Robert P, Onyike CU, Leentjens AF, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry*. 2009;24(2):98–104. doi: 10.1016/j.eurpsy.2008.09.001
62. Guercio BJ, Donovan NJ, Munro CE, et al. The apathy evaluation scale: a comparison of subject, informant, and clinician report in cognitively normal elderly and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2015;47(2):421–432. doi: 10.3233/JAD-150146
63. Robert P, Lanctôt KL, Agüera-Ortiz L, et al. Is it time to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders? The 2018 international consensus group. *Eur Psychiatry*. 2018;71–76. doi: 10.1016/j.eurpsy.2018.07.008
64. Золотарева А.А. Теоретический анализ проблемы диагностики апатии // *Клиническая и специальная психология*. 2021. Т. 10, № 3. С. 17–30. [Zolotareva AA. Theoretical analysis of the problem of apathy diagnosis. *Clinical and Special Psychology*. 2021;10(3):17–30. (In Russ.)] doi: 10.17759/cpse.2021100302
65. Прокопенко С.В., Баранкин Б.В., Марьина Н.М., и др. Клинический случай применения ПЭТ/КТ в ранней диагностике болезни Альцгеймера // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017. Т. 11, № 4. С. 65–70. [Prokopenko SV, Barankin BV, Maryina NM, et al. Clinical case of PET application/CT in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017;11(4):65–70. (In Russ.)] doi: 10.18454/ACEN.2017.4.7
66. Jonsson M, Edman A, Lind K, et al. Apathy is a prominent neuropsychiatric feature of radiological white-matter changes in patients with dementia. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010;25(6):588–595. doi: 10.1002/gps.2379.65
67. Le Heron C, Apps MA, Husain M. The anatomy of apathy: a neurocognitive framework for amotivated behaviour. *Neuropsychologia*. 2018;118(PtB):54–67. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2017.07.003
68. Chilovi BV, Rozzini L, Bertolotti E, et al. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors modulate the rate of progression of amnesic mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(6):550–555. doi: 10.1002/gps.1523
69. Ruthirakuhan M, Herrmann N, Vieira D, et al. The roles of apathy and depression in predicting Alzheimer disease: a longitudinal analysis in older adults with mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019;27(8):873–882. doi: 10.1016/j.jagp.2019.02.003
70. Ma L. Depression, anxiety, and apathy in mild cognitive impairment: current perspectives. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:9. doi: 10.3389/fnagi.2020.00009
71. Roberto N, Portella MJ, Marquié M, et al. Neuropsychiatric profiles and conversion to dementia in mild cognitive impairment, a latent class analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):6448. doi: 10.1038/s41598-021-83126-y
72. Федулкина В.А., Ватазин А.В., Кильдюшевский А.В., и др. Иммуносенесценция как причина индивидуализированной иммуносупрессивной терапии при трансплантации почки // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021. Т. 23, № 3. С. 171–179. [Fedulkina VA, Vatazin AV, Kildyushevsky AV, et al. Immunosenescence as a cause of individualized immunosuppressive therapy in kidney transplantation. *Bulletin of Transplantation and Artificial Organs*. 2021;23(3):171–179. (In Russ.)] doi: 10.15825/1995-1191-2021-3-171-179
73. Martins PN, Tullius SG, Markmann JF. Immunosenescence and immune response in organ transplantation. *Int Rev Immunol*. 2014;33(3):162–173. doi: 10.3109/08830185.2013.829469
74. Ali AM, Kunugi H. Screening for sarcopenia (physical frailty) in the COVID-19 era. *Int J Endocrinol*. 2021;2021:5563960. doi: 10.1155/2021/5563960
75. Hussien H, Nastasa A, Apetrii M, et al. Different aspects of frailty and COVID-19: points to consider in the current pandemic and future ones. *BMC Geriatrics*. 2021;21(1):389. doi: 10.1186/s12877-021-02316-5
76. Lengelé L, Locquet M, Moutschen M, et al. Frailty but not sarcopenia nor malnutrition increases the risk of developing COVID-19 in older community-dwelling adults. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(1):223–234. doi: 10.1007/s40520-021-01991-z
77. Kundi H, Çetin EH, Canpolat U, et al. The role of frailty on adverse outcomes among older patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(6):944–951. doi: 10.1016/j.jinf.2020.09.029
78. Pilotto A, Veronese N, Siri G, et al. Association between the multidimensional prognostic index and mortality over 15 years of follow-up in the inchiati study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;76:1678–1685. doi: 10.1093/gerona/glaa237
79. Morley J, Kalantar-Zadeh K, Anker S. COVID-19: a major cause of cachexia and sarcopenia? *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(4):863–865. doi: 10.1002/jcsm.12589
80. Meftahi G, Jangravi Z, Sahraei H, Bahari Z. The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of “inflamm-aging”. *Inflamm Res*. 2020;69(9):825–839. doi: 10.1007/s00011-020-01372-8
81. Mittal A, Dua A, Gupta S, Injeti E. A research update: significance of cytokine storm and diaphragm in COVID-19. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2021;2:100031. doi: 10.1016/j.crphar.2021.100031
82. Yi X, Liu H, Zhu L, et al. Myosteatosis predicting risk of transition to severe COVID-19 infection. *Clin Nutr*. 2021;S0261-5614(21)00281-8. doi: 10.1016/j.clnu.2021.05.031
83. Ohara D, Pegorari M, Oliveira Dos Santos N, et al. Cross-sectional study on the association between pulmonary function and sarcopenia in brazilian community-dwelling elderly from the amazon region. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(2):181–187. doi: 10.1007/s12603-019-1290-y
84. Shi Z, de Vries HJ, Vlaar AP, et al.; Dutch COVID-19 Diaphragm Investigators. Diaphragm pathology in critically ill patients with COVID-19 and postmortem findings from

- 3 medical centers. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):122–124. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6278
85. Antonarelli M, Fogante M. Chest CT-derived muscle analysis in COVID-19 patients. *Tomography.* 2022;8(1):414–422. doi: 10.3390/tomography8010034
86. Chianca V, Albano D, Messina C, et al. Sarcopenia: imaging assessment and clinical application. *Abdom Radiol (NY).* 2021;1–12. doi: 10.1007/s00261-021-03294-3
87. Schiaffino S, Albano D, Cozzi A, et al. CT-derived chest muscle metrics for outcome prediction in patients with COVID-19. *Radiology.* 2021;300(2):E328–E336. doi: 10.1148/radiol.2021204141
88. Loosen SH, Schulze-Hagen M, Püngel T, et al. Skeletal muscle composition predicts outcome in critically ill patients. *Crit Care Explor.* 2020;2(8):e0171. doi: 10.1097/CCE.0000000000000171
89. Corradi F, Isirdi A, Malacarne P, et al.; UCARE (Ultrasound in Critical care and Anesthesia Research Group). Low diaphragm muscle mass predicts adverse outcome in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia: an exploratory pilot study. *Minerva Anestesiol.* 2021;87(4):432–438. doi: 10.23736/S0375-9393.21.15129-6
90. FitzMaurice TS, McCann C, Walshaw M, Greenwood J. Unilateral diaphragm paralysis with COVID-19 infection. *BMJ Case Rep.* 2021;14(6):e243115. doi: 10.1136/bcr-2021-243115
91. Nasir S, Shahid O, Nasir SA, Khan MW. Unilateral diaphragmatic paralysis in a patient with COVID-19 pneumonia. *Ali Cureus.* 2021;13(11):e19322. doi: 10.7759/cureus.19322
92. Poggiali E, Vercelli A, Demichele E, et al. Diaphragmatic rupture and gastric perforation in a patient with COVID-19 pneumonia. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020;7(6):001738. doi: 10.12890/2020\_001738
93. Atiyat R, Veeraballi S, Al-Atiyat N, et al. Rare case report of persistent hiccups as an atypical presentation of COVID-19. *Cureus.* 2021;13(3):e13625. doi: 10.7759/cureus.13625
94. Patel Z, Franz CK, Bharat A, et al. Diaphragm and phrenic nerve ultrasound in covid-19 patients and beyond: imaging technique, findings, and clinical applications. *J Ultrasound Med.* 2022;41(2):285–299. doi: 10.1002/jum.15706
95. Белопасов В.В., Журавлева Е.Н., Нугманова Н.П., Абдрашитова А.Т. Постковидные неврологические синдромы // *Клиническая практика.* 2021. Т. 12, № 2. С. 69–82. [Belopasov VV, Zhuravleva EN, Nugmanova NP, Abdrashitova AT. Postcovid neurological syndromes. *Journal of Clinical Practice.* 2021;12(2):69–82. (In Russ).] doi: 10.17816/clin-pract71137
96. Soares MN, Eggelbusch M, Naddaf E, et al. Skeletal muscle alterations in patients with acute COVID-19 and post-acute sequelae of COVID-19. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(1):11–22. doi: 10.1002/jcsm.12896
97. Farr E, Wolfe AR, Deshmukh S, et al. Diaphragm dysfunction in severe COVID-19 as determined by neuromuscular ultrasound. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(8):1745–1749. doi: 10.1002/acn3.51416
98. Kardas H, Thormann M, Bär C, et al. Impact of pectoral muscle values on clinical outcomes in patients with severe COVID-19 disease. *In Vivo.* 2022;36(1):375–380. doi: 10.21873/invivo.12713
99. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324:603–605.
100. Gracia-García P, Modrego P, Lobo A. Apathy and neurocognitive correlates: review from the perspective of ‘precision psychiatry’. *Curr Opin Psychiatry.* 2021;34(2):193–198. doi: 10.1097/YCO.0000000000000677
101. Lara B, Carnes A, Dakterzada F, et al. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Spanish patients with Alzheimer’s disease during the COVID-19 lockdown. *Eur J Neurol.* 2020;27(9):1744–1747. doi: 10.1111/ene.14339
102. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2021;396(10267):1979–1993. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32466-1
103. Torjesen I. Covid-19: doctors in Norway told to assess severely frail patients for vaccination. *BMJ.* 2021;372:n167. doi: 10.1136/bmj.n167
104. Ensrud KE, Kats AM, Schousboe JT, et al. Frailty phenotype and healthcare costs and utilization in older women. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(7):1276–1283. doi: 10.1111/jgs.15381
105. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Validity and reliability of the Edmonton frail scale. *Age Ageing.* 2006;35(5):526–529. doi: 10.1093/ageing/af1041
106. Gilbert T, Neuburger J, Kraindler J, et al. Development and validation of a hospital frailty risk score focusing on older people in acute care settings using electronic hospital records: an observational study. *Lancet.* 2018;391(10132):1775–1782. doi: 10.1016/s0140-6736(18)30668-8
107. O’Caoimh R, Costello M, Small C, et al. Comparison of frailty screening instruments in the emergency department. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(19):3626. doi: 10.3390/ijerph16193626
108. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging.* 2012;16(7):601–608. doi: 10.1007/s12603-012-0084-2
109. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, et al. Physical frailty: ICFSR international clinical practice guidelines for identification and management. *J Nutr Health Aging.* 2019;23(9):771–787. doi: 10.1007/s12603-019-1273-z
110. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, et al. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr.* 2008;8(1):24. doi: 10.1186/1471-2318-8-24
111. Steinmeyer Z, Vienne-Noyes S, Piau A, et al. Acute care of older patients with COVID-19: clinical characteristics and outcomes. *Geriatrics.* 2020;5(4):65. doi: 10.3390/geriatrics5040065

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Веселова Дарья Константиновна;**

адрес: Российская Федерация, 414000,

Астрахань, ул. Бакинская, д. 121;

e-mail: dorozhe\_zolota007@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9777-5130>

Соавторы:

**Белопасов Владимир Викторович,** д.м.н., профессор;

e-mail: belopasov@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6098-1321;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0458-0703>

## AUTHORS’ INFO

The author responsible for the correspondence:

**Daria K. Veselova;**

address: 121 Bakinskaya Street,

Astrakhan 414000, Russia;

e-mail: dorozhe\_zolota007@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9777-5130>

Co-authors:

**Vladimir V. Belopasov,** MD, PhD, Professor;

e-mail: belopasov@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6098-1321;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0458-0703>

## СТАРЕНИЕ И ОМОЛОЖЕНИЕ РЕЗИДЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК — НОВЫЙ ПУТЬ К АКТИВНОМУ ДОЛГОЛЕТИЮ?

© В.П. Баклашев<sup>1, 2, 3</sup>, Е.М. Самойлова<sup>1, 2</sup>, В.А. Кальсин<sup>1, 2</sup>, Г.М. Юсубалиева<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

*В обзоре представлены современные данные о методологии оценки биологического и эпигенетического возраста; описана концепция эпигенетических часов; охарактеризованы основные виды резидентных стволовых клеток и особенности их старения. Показано, что возрастные изменения органов и тканей, а также ассоциированные с возрастом заболевания во многом обусловлены старением резидентных стволовых клеток. Последние представляют собой привлекательную мишень для клеточного омоложения, поскольку могут быть отобраны, культивированы ex vivo, модифицированы и вновь возвращены в резидентные ниши. Основные методологии клеточного омоложения включают генетическое репрограммирование с «обнулением» возраста клетки с помощью транзиторной экспрессии транскрипционных факторов, а также различные подходы к эпигенетическому омоложению, путем изменения генетической экспрессии про- и антивозрастных факторов, модулирования клеточного метаболизма. Тесная взаимосвязь старения, регенерации и онкогенеза между собой и с функционированием ниш резидентных стволовых клеток требует дальнейших прецизионных исследований, результатом которых, мы уверены, может стать создание эффективной стратегии антиэйджинга и продления активной жизни человека.*

**Ключевые слова:** резидентные стволовые клетки; старение; репрограммирование; омоложение; эпигенетические часы.

**Для цитирования:** Баклашев В.П., Самойлова Е.М., Кальсин В.А., Юсубалиева Г.М. Старение и омоложение резидентных стволовых клеток — новый путь к активному долголетию? *Клиническая практика*. 2022;13(1):79–91. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract104999>

Поступила 16.02.2022

Принята 17.03.2022

Опубликована 31.03.2022

### ВВЕДЕНИЕ

Старение организма характеризуется постепенным упадком многих физиологических функций: снижением метаболической активности, увеличением массы жировой ткани и уменьшением мышечной массы [1], нарушением циркадианных циклов сна/бодрствования и ослаблением иммунной системы [2], снижением когнитивных функций, дисфункцией сетчатки и пр. [3]. Достижения современного здравоохранения увеличили продолжительность жизни в развитых странах, поэтому проблема сохранения высокого качества жизни в процессе старения становится одной из самых актуальных.

Как любой биологический процесс, старение определяется комплексным воздействием генетических программ и факторов внешней среды. Как эндогенные, так и экзогенные воздействия на старение реализуются через биологические механизмы, одним из которых является модификация

хроматина, на основании которой разработаны так называемые эпигенетические часы [4]. Концепция эпигенетических часов была создана в 2013 г. G. Hannum и соавт. [5] и S. Horvath [6], показавших, что профиль метилирования ДНК является одним из наиболее точных маркеров клеточного старения. Дальнейшие исследования показали, что существует многоуровневая генетически детерминированная программа, реализующаяся с помощью модификации хроматина путем метилирования динуклеотидов CG или CpG-островков ДНК [7]. Эта программа и определяет эпигенетическое старение клеток и организма в целом.

Метилирование CpG-островков в настоящее время считается, пожалуй, наиболее каноническим эпигенетическим признаком старения [8, 9]. Суммарный уровень метилирования ДНК при этом с возрастом может снижаться, однако островки CpG, особенно в генах-мишенях polycomb-бел-



## AGING AND “REJUVENATION” OF RESIDENT STEM CELLS — A NEW WAY TO ACTIVE LONGEVITY?

© V.P. Baklaushev<sup>1,2,3</sup>, E.M. Samoilo<sup>1,2</sup>, V.A. Kalsin<sup>1,2</sup>, G.M. Yusubaliev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

*This review presents the current data on the methodology for assessing the biological and epigenetic age, describes the concept of the epigenetic clock, and characterizes the main types of resident stem cells and the specifics of their aging. It has been shown that age-related changes in organs and tissues, as well as age-related diseases, are largely due to the aging of resident stem cells. The latter represent an attractive target for cell rejuvenation, as they can be isolated, cultured ex vivo, modified, and re-introduced into the resident niches. Two main methodologies for the cellular rejuvenation are presented: genetic reprogramming with «zeroing» the age of a cell using transient expression of transcription factors, and various approaches to epigenetic rejuvenation. The close relationship between aging, regeneration, and oncogenesis, and between these factors and the functioning of resident stem cell niches requires further precision studies, which, we are sure, can result in the creation of an effective anti-aging strategy and prolongation of human active life.*

**Keywords:** resident stem cells; aging; reprogramming; rejuvenation; epigenetic clock.

**For citation:** Baklaushev VP, Samoilo<sup>1,2</sup>, Kalsin VA, Yusubaliev GM. Aging and “Rejuvenation” of Resident Stem Cells — A New Way to Active Longevity? *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(1):79–91. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract104999>

Submitted 16.02.2022

Revised 17.03.2022

Published 31.03.2022

ков, способных ремоделировать хроматин, генов-регуляторов транскрипции, пролиферации и клеточной дифференцировки гиперметируются [10]. Изменения в метилировании CpG, отражающие эпигенетический возраст, можно анализировать с использованием различных подходов, включая полногеномное секвенирование одиночных клеток, позволяющее анализировать метилом в отдельных клетках в различных тканях и изучать их эпигенетические особенности [6, 11–14].

Эпигенетические часы — это регрессионная модель, связывающая изменение профиля метилирования CpG-островков с биологическим возрастом [5, 15]. В последнее десятилетие такие прогностические модели, основанные на уровнях метилирования ДНК (DNAm), создаются на базе машинного обучения, и эта технология поистине произвела революцию в области изучения старения. Эпигенетические часы, построенные на основе метилирования ДНК, в настоящее время лучше оценивают фактический хронологический возраст, чем любые другие транскриптомные и протеомные данные, включая длину теломер [16]. Эпигенетиче-

ские часы, изначально созданные для определения хронологического возраста, теперь могут интегрировать и прогнозировать различные показатели биологического старения и риска заболеваний, что определяет их клиническую значимость [16].

Первые эпигенетические часы были разработаны G. Hannum и соавт. [5] на основе оценки 71 CpG из ДНК мононуклеаров периферической крови. Следующие, более точные во многих аспектах пан-тканевые эпигенетические часы были созданы S. Horvath [6] на основе оценки метилирования 353 CpG в ДНК, полученной из нескольких нормальных и опухолевых тканей. Интересно, что недавно было разработано несколько пан-тканевых часов для млекопитающих, которые могут с впечатляющей точностью определять эпигенетический возраст практически в любой ткани млекопитающих [17].

Истинный биологический возраст определяется под воздействием многих внешних и внутренних факторов, поэтому наиболее современные эпигенетические часы либо специализируются по тканям организма, либо основываются на анализе не только профиля метилирования ДНК, но и различных дру-

гих показателей для более точного определения биологического возраста клеток и скорости старения (например, PhenoAge, GrimAge) [8, 18]. В частности, часы GrimAge помимо анализа профиля метилирования включают определение в сыворотке крови уровень ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и фактора роста и дифференцировки-15 (GDF15), учет курения и коморбидного состояния, что способствует более точному прогнозу продолжительности и качества жизни [18]. В свете развития регенеративной медицины, эпигенетические часы представляют особый интерес, поскольку эти модели могут обнаруживать даже небольшие изменения биологического возраста в результате различных интервенций, направленных на увеличение продолжительности жизни или перепрограммирование клеток [19].

Недавно разработан новый метод анализа профилей DNAm scAge, позволяющий определить эпигенетический возраст отдельных клеток [20]. Этот метод воспроизводит хронологический возраст ткани в среднем, а также раскрывает внутреннюю эпигенетическую гетерогенность, существующую между клетками. В результате авторы обнаружили, что совокупность нескольких прогнозов по отдельным клеткам дает точный средний показатель возраста конкретной ткани. Эти результаты предполагают высокую гетерогенность процесса старения даже в пределах одной ткани в зависимости от многих эпигенетических факторов, типа и биологических особенностей клеток (стволовые, пролиферирующие, терминально дифференцированные и пр.). Авторы исследования также предположили, что некоторые клетки подвергаются ускоренному или замедленному эпигенетическому старению, что ранее было невозможно установить [20]. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что в процессе старения клеток и тканей эпигенетические часы в каждой клетке или группе клеток, вероятно, «тикают» независимо.

### **«ЖИЗНЬ НЕВОЗМОЖНО ПОВЕРНУТЬ НАЗАД, И ВРЕМЯ НИ НА МИГ НЕ ОСТАНОВИШЬ»?**

Сохранение молодости и продление активной жизни всегда было актуально для человечества. Развитие концепции эпигенетических часов позволило на новом уровне исследовать процессы старения как для отдельных клеток и тканей, так и для организма в целом. Обнаружено, что определенные терапевтические воздействия могут изменять показания эпигенетических часов в сто-

рону уменьшения биологического возраста (при неизменном хронологическом) и увеличения предсказанной продолжительности жизни. В частности, в исследовании TRIIM (Thymus Regeneration, Immunorestitution, and Insulin Mitigation) показано, что терапия в течение нескольких месяцев рекомбинантным гормоном роста человека (recombinant human growth hormone, rhGH) вместе с дигидроэпиандростероном (dehydroepiandrosterone, DHEA) и метформинном у практически здоровых мужчин 51–65 лет способствует замедлению старения, что в итоге сопровождается достоверным уменьшением эпигенетического возраста по данным предиктора GrimAge [21].

В недавнем исследовании на крысах [22] с помощью шести различных эпигенетических часов, разработанных на основе данных о метилировании ДНК, было показано, что инфузия компонентов плазмы от молодых крыс старым в течение 5 мес приводит к нормализации биохимических параметров старых крыс, приближая их к показателям молодых животных, при этом эпигенетический возраст крови и тканей печени и сердца уменьшился почти в 3 раза (с возраста 25 мес до возраста 7 мес). Другие показатели клеточного старения, не связанные с эпигенетическими часами, также достоверно уменьшались при переливании компонентов плазмы, что свидетельствовало об эффекте «омоложения».

Несмотря на то, что приведенные выше результаты выглядят весьма впечатляющими, остается дискуссионным вопрос, насколько подобные подходы могут влиять на эпигенетический возраст организма в целом, и не являются ли такие эффекты обратимыми при отмене фармакологической поддержки. Этот вопрос особенно актуален с учетом выраженной гетерогенности процессов старения в различных тканях, что во многом обусловлено особенностями функционирования резидентных стволовых клеток. Именно наличие ниш стволовых клеток определяет регенеративный потенциал органов и тканей, а их функциональное состояние, несомненно, оказывает влияние на эпигенетический возраст. В этой связи старение стволовых клеток, равно как и подходы по их «омоложению», требуют отдельного рассмотрения.

### **РЕЗИДЕНТНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И СТАРЕНИЕ**

Регенерация почти всех органов и тканей осуществляется при участии резидентных стволовых клеток (СК), характеризующихся способностью

к самообновлению и дифференцировке в различные клеточные типы за счет асимметричного деления. Первоначально считалось, что СК не подвержены репликативному старению, однако в настоящее время накоплено достаточно данных о том, что они, как и другие клетки, с возрастом накапливают метаболические и генетические повреждения и подвергаются воздействию возрастных эпигенетических факторов [23]. Кроме того, критерием старения органов и тканей является уменьшение доли стволовых клеток в соответствующих нишах [23].

Рассмотрим подробнее старение основных видов стволовых клеток.

**Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК)** находятся в костном мозге взрослых млекопитающих и отвечают за кроветворение. В процессе старения ГСК снижается их клональное разнообразие за счет уменьшения интенсивности пролиферации отдельных клонов, что приводит к обеднению клонального состава всех последующих клеточных поколений [24]. Несмотря на то, что общая доля ГСК не изменяется или даже увеличивается, обеднение клонального состава свидетельствует об уменьшении количества функционально активных клонов ГСК [25, 26]. Другой определяющей характеристикой старения ГСК является смещение профиля их дифференцировки в сторону миелоидного ряда за счет уменьшения лимфоидного ряда [27]. Эти данные хорошо согласуются с представлениями об иммунологическом старении, сопровождающемся снижением адаптивного клеточного иммунитета вследствие обеднения репертуара TCR-лимфоцитов [21]. Возрастные изменения, затрагивающие все звенья лимфоидного ростка, и смещение дифференцировки в сторону миелогенеза определяют, в частности, более высокую частоту миелобластных лейкозов у лиц старшего возраста [28, 29]; эти же изменения, вероятно, являются причиной возрастного роста онкологической патологии вообще.

**Мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки (МСК)** находятся в костном мозге, жировой ткани и ряде других органов и тканей взрослого человека и дифференцируются во множество клеточных типов, таких как фибробласты, костные, хрящевые, жировые, мышечные клетки и другие клетки стромы, и играют важную роль в регенерации перечисленных тканей [30, 31]. Функциональное старение МСК характеризуется уменьшением их пролиферативной активности и, как следствие, снижением их доли в костном мозге и других тканях, а также снижением их способности

к дифференцировке [32]. Признаки старения МСК включают появление гранулярной морфологии на фоне снижения секреции различных молекул, что называется секреторным фенотипом, связанным со старением, или SASP (senescence-associated secretory phenotype) [33]. Кроме того, старение МСК сопровождается изменениями ядерной морфологии и образованием отчетливой структуры хроматина, называемой гетерохроматическими фокусами, ассоциированными со старением, или SAHF (senescence associated heterochromatic foci) [34]. В настоящее время старение МСК оценивают путем измерения активности  $\beta$ -галактозидазы, длины теломера, маркеров экспрессии генов, метилирования CpG и других эпигенетических маркеров [35].

**Стволовые клетки кишечника (СКК)** поддерживают регулярное обновление эпителия желудочно-кишечного тракта. Большая часть наших знаний о старении СКК получена из исследований на дрозофиле, где СКК легко идентифицировать по экспрессии фактора транскрипции улиток (Esg) и дельта лиганда Notch (D1). Примечательно, что в процессе старения количество клеток с иммунофенотипом СКК увеличивается в несколько раз, что сопровождается снижением их функции [36, 37]. Это увеличение связывают с нарушением процесса самообновления, сопровождающимся частичной дифференцировкой СКК с сохранением некоторых маркеров стволовых клеток [36]. У млекопитающих существуют две взаимопревращаемые популяции СКК: пролиферативно активные Lgr5-экспрессирующие клетки, локализованные в основании крипты, и покоящиеся стволовые клетки, расположенные над основанием крипты [38]. Эксперименты с гамма-облучением показали, что, хотя кишечник с возрастом становится более чувствительным к повреждению, общее количество клонообразующих единиц увеличивается [39]. Предполагают, что старение СКК человека, сопровождающееся нарушением их самообновления и дифференцировки, является одним из этиологических факторов гиперплазии слизистой кишечника, которая, в свою очередь, приводит к увеличению заболеваемости колоректальным раком с возрастом [40].

**Стволовые сателлитные клетки** обеспечивают регенерацию поврежденных скелетных мышц [41, 42]. В отличие от ГСК и СКК, количество сателлитных клеток заметно снижается с возрастом [43, 44]. Скорость пролиферации *in vitro* и потенциал приживления и регенерации сателлитных клеток после трансплантации *in vivo* также снижаются

с возрастом [45–47]. Более того, как и ГСК, старые сателлитные клетки демонстрируют искаженный потенциал дифференцировки, в результате чего они дифференцируются в сторону образования фибробластов, а не миобластов, в основном из-за изменений в передаче сигналов Wnt и TGF- $\beta$  (transforming growth factor beta) [48, 49]. Гетерохронная трансплантация сателлитных клеток от старых мышей к молодым указывает на то, что механизмы, лежащие в основе изменений, в потенциале регенерации сателлитных клеток включают изменения в доступности лигандов суперсемейства Wnt, Notch, FGF (fibroblast growth factors) и TGF- $\beta$  [48, 50, 51], а также изменения в передаче сигналов цитокинов через путь JAK-STAT (janus kinase, signal transducer and activator of transcription proteins) [52]. Помимо изменений микроокружения, дефекты самообновления, усиление индуцированной стрессом передачи сигналов p38-MAPK связаны со старением самих сателлитных клеток [45, 46], и эти изменения не отменяются после трансплантации в молодую среду [46, 47]. Можно предположить, что необратимые изменения сателлитных клеток лежат в основе старческой саркопении, в разной степени присутствующей у 100% пожилых и престарелых людей.

**Нейральные стволовые клетки.** Нейрогенез во взрослом мозге млекопитающих происходит на протяжении всей жизни в субвентрикулярной (subventricular zone, SVZ) и субгранулярной (subgranular zone, SGZ) зонах головного мозга [53]. Основные функции нейрогенеза во взрослом мозге — регенерация ольфакторных клеток и образование новых нейронов и глиоцитов в структурах, осуществляющих функционирование памяти и другие когнитивные процессы, поддержание нейрональной пластичности в целом.

Старение — продолжительный и прогрессивный процесс с нарастающими нарушениями гомеостаза, затрагивающими все ниши резидентных стволовых клеток, в том числе в головном мозге [4]. Количество нейральных стволовых клеток (НСК), как и многих других резидентных стволовых клеток взрослого организма, уменьшается с возрастом, что в свою очередь сопровождается снижением уровня нейрогенеза, вплоть до его полной остановки у высших приматов и человека, и, как следствие, ухудшением когнитивных функций. Это связано прежде всего с уменьшением пула пролиферирующих НСК [54].

Новейшие исследования показали, что в процессе старения мозга в SVZ и SGZ происходит

уменьшение общего количества пролиферирующих НСК, имеющих фенотип Nestin + Mcm2+, и увеличение доли покоящихся НСК, имеющих фенотип Nestin + MCM2- и находящихся в состоянии ареста клеточного цикла [55], т.е. снижение нейрогенеза с возрастом может быть обусловлено не только абсолютной убылью НСК, но и переходом НСК в покоящееся состояние вследствие возрастного снижения активирующих сигналов. Состояние покоя для НСК не означает переход в некий анабиоз: с точки зрения активности синтеза белков внеклеточного матрикса и сигнальных молекул, покоящаяся клетка может быть даже более активна, чем пролиферирующая [56]. Кроме того, состояние покоя имеет важное биологическое значение для сохранения пула стволовых клеток на протяжении всей жизни.

В экспериментальных исследованиях обнаружено, что НСК в SVZ старых мышей становятся менее чувствительны к сигналам активации, однако, активировавшись, старые НСК не отличаются от юных по уровню пролиферации и дифференцировки [57]. Возрастные изменения транскриптома активированных старых НСК также не были обнаружены, что позволяет предположить, что старение ниш стволовых клеток в меньшей степени затрагивает покоящиеся на протяжении жизни НСК по сравнению с их окружением. Старение микроокружения ниши стволовых клеток проявляется снижением сывороточного уровня важных сигнальных молекул, таких как инсулин и инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor, IGF), снижением секреторной активности хорионидного сплетения, локальным изменением активности сигнальных путей, в частности инактивацией пути Wnt [57], изменением соотношения IGF-1/BMP5, что приводит к увеличению доли покоящихся НСК [56, 57].

С точки зрения развития концепции активного долголетия, вселяет оптимизм тот факт, что функции «старых» НСК могут быть быстро нормализованы до состояния «молодых» при стимуляции *in vitro*. Так, кондиционированная среда от клеток хорионидного сплетения молодых мышей стимулирует пролиферацию старых НСК, и наоборот, среда от клеток хорионидного сплетения старых мышей инактивирует пролиферацию юных НСК вследствие изменения соотношения BMP5 и IGF1 [58]. Эксперименты с гетерохронным парабиозом (объединение кровеносных систем молодых и старых мышей) показали, что перфузия мозга старых мышей кровью молодых приводит к восстановлению уровней IGF-1, GH, Wnt3, TGF- $\beta$  или GDF11 у старых мышей

до «молодого» уровня, что существенно активирует нейрогенез и когнитивные функции [59–61]. Интересно, что ряд ассоциированных с возрастом факторов так или иначе связан с иммунным ответом и воспалением. Помимо уже упомянутого TGF- $\beta$ , который наряду с влиянием на нейрогенез является индуктором Т-клеток, отмечается роль  $\beta$ 2-микроглобулина в старении ниш НСК и возрастном ухудшении когнитивных функций [58].

Важные данные были получены при NGS-секвенировании транскриптомов отдельных клеток в стволовых нишах молодых и старых мышей [62]. Это прецизионное исследование обнаружило возрастные изменения транскриптома эндотелиальных клеток и микроглии, а также, что интересно, увеличение Т-клеточной инфильтрации в стареющих нишах стволовых клеток. Обнаруженные в мозге Т-клетки по репертуару Т-клеточных рецепторов отличались от Т-клеток в периферической крови тех же старых мышей, что позволило авторам предположить, что, возможно, они активированы какими-то церебральными антигенами [62]. Т-клетки в старом мозге экспрессировали  $\gamma$ -интерферон, при этом субпопуляции НСК, отвечающие на интерферон, характеризовались сниженным уровнем пролиферации *in vivo*. Эксперименты *in vitro* также показали, что Т-клетки могут ингибировать пролиферацию НСК при кокультивировании, в том числе посредством секреции интерферона. Таким образом, иммунные механизмы могут играть свою особую роль в старении ниш стволовых клеток и в возрастном снижении когнитивных функций [62].

Несмотря на то, что транскриптомные исследования не обнаружили обусловленных возрастом изменений генетической экспрессии в старых НСК, старение затрагивает и непосредственно НСК, что проявляется биохимическими нарушениями, в частности дисфункцией лизосом, проявляющейся нарушением деградации белков и внутриклеточной аккумуляцией белковых агрегатов (в частности  $\beta$ -амилоида при болезни Альцгеймера) [57]. Лизосомальная активность НСК снижается с возрастом, что приводит к аккумуляции белковых агрегатов и потери способности к активации. Стимуляция функции лизосом предотвращает это связанное со старением снижение активности [63].

А. Ibrayeva и соавт. [55] показали, что популяция активированных НСК в зубчатой извилине гиппокампа значительно уменьшается с возрастом, а также обнаружили определенные молекулярные признаки старения, в числе которых было увеличе-

ние экспрессии тирозинкиназы Abl1, являющейся протоонкогеном. Примечательно, что ингибитор Vcr-Abl-тирозинкиназы — противоопухолевый препарат иматиниб может, по мнению авторов, частично восстанавливать функцию стареющих НСК и замедлять процесс их старения.

Изменения в нишах НСК при старении человека гораздо менее изучены, чем аналогичные процессы у лабораторных животных, вместе с тем подавляющее большинство исследователей считает, что взрослый нейрогенез драматически снижается с возрастом, начиная от первого года постнатальной жизни [64–66].

**Стволовые клетки кожи.** Кожа содержит несколько типов стволовых клеток, включая стволовые клетки базального слоя, обеспечивающие регенерацию эпителия, стволовые клетки волосяных фолликулов (hair follicle stem cells, HFSC), которые поддерживают рост волос, и стволовые клетки меланоцитов, которые генерируют, собственно, меланоциты, продуцирующие пигмент. Волосяные фолликулы проходят через фазы роста, регрессии и покоя. Наиболее выраженное изменение при старении — это увеличение периода покоя, в некоторых случаях — полная остановка роста волос и потеря волосяных фолликулов (алопеция) [67]. Несмотря на естественную убыль волос при старении, количество HFSC не снижается с возрастом [68]. Вместо этого наблюдается потеря их функции, которая лежит в основе удлинения периодов покоя. В отличие от HFSC, количество стволовых клеток меланоцитов в коже с возрастом резко снижается. Это снижение связано не с апоптозом, а с эктопической дифференцировкой и нарушением самообновления стволовых клеток [69]. Ионизирующее излучение и генотоксический стресс усиливают дифференцировку меланоцитов, что, в частности, является основной причиной возрастного поседения волос [70].

**Герминальные стволовые клетки.** У млекопитающих мужская зародышевая линия поддерживается сперматогониальными стволовыми клетками (spermatogonial stem cells, SSCs), количество которых прогрессивно уменьшается при старении [71, 72]. Несмотря на убыль SSCs, в подавляющем большинстве видов млекопитающих, включая высших приматов, самцы остаются фертильными на протяжении всей жизни. В отличие от самцов, оогенез самок из оогониев в развивающемся яичнике у большинства млекопитающих, за исключением нескольких видов летучих мышей, кустарниковой

собаки и шиншиллы, прекращается до рождения [73, 74]. Некоторые исследователи предположили, что эти виды и даже, возможно, все остальные млекопитающие обладают оогонияльными стволовыми клетками (oogonial stem cells, OSC), способными постнатально генерировать ооциты. OSCs были выделены от мышей и макак-резусов, которые генерируют ооциты *in vitro*, и в случае мышей были использованы для создания трансгенных детенышей [75, 76]. OSCs также были описаны в яичниках взрослых людей, которые могут образовывать подобные ооцитам клетки при трансплантации в ткань яичников [77]. Однако другие группы не нашли доказательств постнатального оогенеза [78] или безуспешно пытались выделить OCS [79].

### РЕПРОГРАММИРОВАНИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С УМЕНЬШЕНИЕМ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Экспрессия четырех факторов транскрипции из коктейля Яманака (OCT4, SOX2, KLF4 и c-MYC; OSKM) превращает соматические клетки в индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPSCs) [80]. Перепрограммирование происходит посредством глобального ремоделирования хроматина, который в конечном итоге возвращает клетку в плюрипотентное состояние, соответствующее эмбриональной стволовой клетке, в том числе по паттерну метилирования ДНК [81]. С одной стороны, это открывает большие перспективы для клеточной терапии: получив аутологичные iPSCs, их можно дифференцировать в нужный клеточный тип и таким образом провести «омоложение» клеток, тканей и органов.

Транскриптомный анализ в формате *single cell* в процессе получения iPSCs позволил обнаружить некоторые интересные закономерности [82–84]. Так, в процессе клеточного репрограммирования выделили две фазы. Стохастическая фаза характеризуется дифференциальной экспрессией генов, участвующих в клеточном цикле (например, *Ccnb1* и *Cdkn2b*), мезенхимально-эпителиальном переходе (например, *Snai1* и *Cdh1*), а также в подавлении генов, связанных с адгезией и дифференцировкой клеток (например, *Col1a1*, *Fbln5* и *Mmp14*) [83]. За этими первоначальными изменениями следует вторая фаза — детерминированная или иерархическая, характеризующаяся прогрессирующей активацией мастер-генов плюрипотентности (*Nanog*, *Oct4*, *Sox2*, *c-Mic*, *Dnmt3L* и др.) [83]. Эпигенетическое ремоделирование начинается уже на первой фазе

репрограммирования и характеризуется модификацией гистонов, таких как H3K4me3 и H3K27me3, за которым следуют изменения профиля метилирования ДНК, в том числе в генах *Nanog*, *Oct4* и *Rex1*.

N. Olova и соавт. [85] показали, что даже при частичном репрограммировании, при котором клетка не достигает состояния плюрипотентности, обнуление возрастных эпигенетических сигнатур происходит в первые 10 дней репрограммирования — в период повышенной активности генов плюрипотентности, ранней экспрессии *NANOG*, *SALL4*, *ZFP42*, *TRA-1-60*, *UTF1*, *DPPA4* и *LEFTY2*. Схожие результаты были продемонстрированы в работе А. Осамро и соавт. [86], в которой авторы с помощью циклической индукции OKSM провели неполное репрограммирование клетки. В результате они показали обнуление эпигенетического возраста до раннего постнатального состояния без потери специализации клетки. Транзиторная экспрессия всего двух трансформирующих факторов из коктейля Яманаки — SOX2 и c-MYC — оказалась достаточной, чтобы полученная в результате популяция клеток по возрастным сигнатурам была сравнима с популяцией, дифференцированной из эмбриональных стволовых клеток [87]. Омоложение репрограммированных клеток было продемонстрировано на уровне измерения теломер [88], омоложения митохондрий и пр. [89, 90]. Таким образом, частичное репрограммирование без достижения плюрипотентной стадии может быть способом эпигенетического омоложения клеток и тканей.

В литературе описаны способы репрограммирования с получением iPSCs *in vivo* в экспериментах на мышах [91], что теоретически делает возможным выполнение частичного репрограммирования с «омолаживающим» эффектом *in vivo*. Так, показано, что циклическая экспрессия факторов Яманаки может увеличивать продолжительность жизни прогероидных мышей (*progeria mice*) и улучшать клеточную функцию у мышей дикого типа [86]. Альтернативный подход к репрограммированию *in vivo* продемонстрировал обратимость связанных со старением изменений в ганглиозных клетках сетчатки и возможность восстановления зрения на модели глаукомы на мышах [19]. Совсем недавно было показано, что транзиторная экспрессия транскрипционных факторов *in vitro* обращает вспять старение фибробластов и хондроцитов человека, включая обратные изменения эпигенетических часов, уменьшение экспрессии провоспалительных генов и «омоложение» регенеративного потенциала [92].

На сервисе bioRxiv доступна совсем недавняя публикация D. Gill и соавт. [93], которые заявляют, что разработали беспрецедентную технологию омоложения с помощью транзиторной экспрессии транскрипционных факторов, позволяющую омолаживать человеческие фибробласты на 30 лет. Технология, названная MPTR (от англ. Maturation Phase Transient Reprogramming) включает трансфекцию полицистронной кассеты с генами *Oct4*, *Sox2*, *Klf4*, *c-Myc* и *GFP* под контролем доксициклинового промотора. Гены экспрессировались эктопически до достижения фазы созревания, после чего экспрессию выключали. Показано, что MPTR значительно омолаживает все измеренные молекулярные признаки старения, включая профиль метилирования, без потери исходного клеточного фенотипа.

Перечисленные выше исследования позволяют предполагать, что в будущем станет возможной технология «омоложения» стволовых клеток *ex vivo* с последующей их трансплантацией в резидентные стволовые ниши, в результате чего, вероятно, будет происходить кардинальное омоложение органов и тканей.

#### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОМОЛОЖЕНИЮ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Рассмотрим подходы к омоложению стволовых клеток на примере МСК как одного из наиболее исследованных в регенеративной медицине видов стволовых клеток. Особый интерес к МСК связан с тем, что наряду с доступностью и относительной простотой наработки (propagation) [94] МСК обладают значительным паракринным терапевтическим потенциалом, что в сумме обусловило их широкое клиническое применение [95, 96]. Эффективность МСК показана при лечении различных заболеваний, включая болезнь трансплантат против хозяина [97], болезнь Крона [98], сахарный диабет [99], рассеянный склероз [100], инфаркт миокарда [101] и др. Как мы уже отмечали, функциональная активность МСК значительно снижается с возрастом. В попытке «омоложения» МСК предпринимались различные генетические модификации, обработка микроРНК и некодирующими РНК [102], прекодиционирование в условиях гипоксии или в присутствии различных цитокинов и пр. [102, 104]. Многие исследователи применяют МСК в качестве объекта частичного репрограммирования факторами плюрипотентности, так как описано в предыдущем разделе [104–107].

C. Liang с соавт. [108] показали, что дефицит гена *CLOCK* ускоряет старение hMSC, тогда как сверхэкспрессия *CLOCK* даже в транскрипционно неактивной форме омолаживает старые hMSC. Опираясь на идею, что *CLOCK* образуют комплексы с белками ядерной мембраны и KRAB-ассоциированным белком 1 (KAP1) и таким образом стабилизируют гетерохроматин, авторы с помощью редактирования генома *CRISPR/Cas9* повысили уровень экспрессии *CLOCK* в стареющих MSC, что привело к их омоложению и способствовало регенерации хряща у мышей.

В недавнем исследовании H. Jiao и соавт. [109] выполняли транскриптомный анализ обычных МСК и «омоложенных» МСК, проведенных через стадию плюрипотентности. Обнаружено, что в последних снижен уровень экспрессии GATA-связывающего белка 6 (GATA6), экспрессия которого ассоциирована с развитием некоторых видов химио-резистентных карцином поджелудочной железы [110]. Уровень экспрессии GATA6 обратно коррелирует с активностью сигнального пути SHH (sonic hedgehog) и уровнем экспрессии forkhead box P1 (FOXP1), про который известно, что он замедляет старение МСК [111]. Таким образом, был сделан вывод, что нокаут GATA6 может быть применен для омоложения МСК *ex vivo*.

Недавно L. Deng и соавт. [112] получили экспериментальную модель синдрома Ди Георга (DiGeorge) на МСК с дефицитом критической области 8 (DiGeorge syndrome critical region 8, DGCR8) с фенотипом ускоренного старения. DGCR8 поддерживает организацию гетерохроматина, взаимодействуя с белком ядерной оболочки Lamin B1 и ассоциированными с гетерохроматином KAP1 и гетерохроматиновым белком 1 (heterochromatin protein 1, HP1), регулируя таким образом старение МСК. Аналогичным образом было обнаружено, что yes-ассоциированный белок (YAP) также играет важную роль в замедлении старения. L. Fu и соавт. [111] генерировали YAP-дефицитные МСК с фенотипом преждевременного клеточного старения и обнаружили, что YAP кооперируется с транскрипционным фактором домена TEA (TEAD), чтобы активировать антиэйджинговый фактор FOXD1.

X. Ren и соавт. [113] получили CBX4-дефицитные МСК и показали, что CBX4 противодействует старению МСК через поддержание ядрышкового гомеостаза за счет рекрутирования ядерного белка фибрилларина и компонента гетерохроматина KAP1 к ядрышковой рДНК для ее стабилизации,

тем самым ограничивая чрезмерную экспрессию рРНК и замедляя клеточное старение. Генная терапия с помощью лентивирусной трансдукции гена *DGCR8* эффективно ослабляет старение МСК, о чем свидетельствовало подавление маркеров клеточного старения и факторов воспаления [112]. По аналогии, опосредованный лентивирусом перенос генов *YAP*, *FOXD1* или *CBX4* также омолаживает старые МСК [110, 113]. Таким образом, коррекция экспрессии определенных генов в резидентных стволовых клетках может привести к их омоложению, что в свою очередь может способствовать активации репарации и омоложению соответствующей ткани организма.

Несколько исследований были направлены на изучение эпигенетической модуляции стареющих МСК. Как мы уже отмечали выше, старение сопровождается селективным метилированием GPG-островков ДНК. Действительно, было обнаружено, что экспрессия ряда ДНК-метилтрансфераз увеличивается во время репликативного старения и коррелирует с гиперметилированием CGP в старых МСК [114]. Выключение метилирования ДНК с помощью ингибитора ДНК-метилтрансфераз 5-азациитидина, обращает вспять стареющий фенотип МСК. При этом наблюдается снижение накопления активных форм кислорода (АФК), улучшение активности супероксиддисмутазы и увеличения соотношения BCL-2/BAX [115].

Несколько исследований показали, что старение МСК можно обратить вспять путем модуляции генерации АФК и активации антиоксидантных систем. Было показано, что аскорбиновая кислота ингибирует производство АФК за счет активации передачи сигналов АКТ/mTOR в МСК [116]. Другая группа показала, что железосодержащий белок лактоферрин ингибирует продукцию АФК, индуцированную перекисью водорода, и подавляет активацию каспазы-3 и АКТ [117]. МСК, предварительно обработанные природным антиоксидантом растительного происхождения, полученного из *Cirsium setidens*, могут ингибировать продукцию АФК и снижать экспрессию фосфорилированной митоген-активированной протеинкиназы p38, N-концевой киназы c-Jun и p53 [118].

Нарушение функции митохондрий часто рассматривается как типичный признак стареющих клеток. Мелатонин может замедлить старение МСК за счет активации митохондриальной функции посредством вовлечения 70 кДа белка 1L теплового шока (HSPA1L) [119]. Известно, что

HSPA1L связывается с COX4IA, белком митохондриального комплекса IV, что приводит к увеличению потенциала митохондриальной мембраны и активности антиоксидантных ферментов [119]. Снижение карнитин пальмитоилтрансферазы 1A (CPT1A) также активирует митохондриальное дыхание и обращает вспять старение МСК [120]. Аналогичным образом было показано, что повышение уровня FGF21 улучшает функцию митохондрий, омолаживая стареющие МСК, повышая митохондриальную динамику [121].

Немало исследований в регенеративной медицине посвящено применению экзосом, содержащих различные биологически активные вещества, как от МСК, так и от других типов стволовых клеток. В ряде исследований экзосомы применены в том числе и для омоложения клеток. Так, внеклеточные везикулы, полученные из эмбриональных стволовых клеток (ESC-Exos), использовали в качестве фактора омоложения МСК и показали, что омолаживающий эффект опосредован через активацию сигнального пути IGF1 [122]. Также было продемонстрировано, что использование ESC-Exos омолаживает эндотелиальные клетки, усиливает ангиогенез, снижает уровень АФК и способствует регенерации пролежней у стареющих мышей [123, 124]. Применение экзосом, в отличие от репрограммированных клеток, не сопровождается никакими онкологическими рисками и поэтому представляется весьма перспективным и интересным направлением в антиэйджинге.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Старение — сложный генетически детерминированный процесс, реализация которого имеет свои особенности как на клеточном уровне в покоящихся, пролиферирующих, дифференцированных и стволовых клетках, так и на органном и организменном уровнях. Такой большой «оркестр», каким является организм млекопитающего, для синхронизации процессов старения и адекватного включения генетических программ в ответ на внешние факторы старения в клетках, органах и тканях не может не иметь общего «дирижера». На эту роль может претендовать генетически регулируемая система метилирования ДНК, составляющая основу эпигенетических часов. Старение органов и тканей во многом обусловлено возрастными изменениями резидентных стволовых клеток. Последние представляют собой привлекательную мишень для клеточного омоло-



жения, поскольку могут быть отобраны, культивированы *ex vivo*, модифицированы и вновь возвращены в резидентные ниши. Можно предполагать, что омоложение столовых клеток с уменьшением их эпигенетического возраста может способствовать ювенилизации соответствующих органов и тканей.

Тесная взаимосвязь старения, регенерации и онкогенеза между собой и с функционированием ниш резидентных стволовых клеток требует дальнейших прецизионных исследований, результатом которых, мы уверены, станет создание эффективной стратегии антиэйджинга и продление активной жизни человека.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** В.П. Баклашев — концепция обзора, написание и редактирование рукописи; Е.М. Самойлова — сбор материала, написание и редактирование рукописи; В.А. Кальсин, Г.М. Юсубалиева — сбор материала, редактирование рукописи. 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.** V.P. Baklaushev — review concept, manuscript writing and editing; E.M. Samoylova — collection of material, manuscript writing and editing; V.A. Kalsin, G.M. Yusubaliev — collection of material, manuscript editing. 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 в рамках государственного задания ФМБА России (шифр «Репрограммирование»).

**Funding source.** The work was carried out within the framework of the state task of the FMBA of Russia (code “Reprogramming”).

**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.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Atlantis E, Martin SA, Haren MT, et al.; Florey Adelaide Male Aging Study. Lifestyle factors associated with age-related differences in body composition: the Florey Adelaide Male Aging Study. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(1):95–104. doi: 10.1093/ajcn/88.1.95
- Haynes L, Maue AC. Effects of aging on T cell function. *Curr Opin Immunol*. 2009;21(4):414–417. doi: 10.1016/j.coi.2009.05.009
- Samson RD, Barnes CA. Impact of aging brain circuits on cognition. *Eur J Neurosci*. 2013;37(12):1903–1915. doi: 10.1111/ejn.12183
- Samoilova EM, Belopasov VV, Ekusheva EV, et al. Epigenetic clock and circadian rhythms in stem cell aging and rejuvenation. *J Pers Med*. 2021;(11):1050. doi: 10.3390/jpm11111050
- Hannum G, Guinney J, Zhao L, et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell*. 2013;49(2):359–367. doi: 10.1016/j.molcel.2012.10.016
- Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types [published correction appears in *Genome Biol*. 2015;16:96]. *Genome Biol*. 2013;14(10):R115. doi: 10.1186/gb-2013-14-10-r115
- Field AE, Robertson NA, Wang T, et al. DNA methylation clocks in aging: categories, causes, and consequences. *Mol Cell*. 2018;71(6):882–895. doi: 10.1016/j.molcel.2018.08.008
- Horvath S, Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat Rev Genet*. 2018;19(6):371–384. doi: 10.1038/s41576-018-0004-3
- López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194–1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039
- Teschendorff AE, Menon U, Gentry-Maharaj A, et al. Age-dependent DNA methylation of genes that are suppressed in stem cells is a hallmark of cancer. *Genome research*. 2010;20(4):440–446. doi: 10.1101/gr.103606.109
- Lister R, Pelizzola M, Dowen RH, et al. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature*. 2009;462(7271):315–322. doi: 10.1038/nature08514
- Rose NR, Klose RJ. Understanding the relationship between DNA methylation and histone lysine methylation. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1839(12):1362–1372. doi: 10.1016/j.bbagr.2014.02.007
- Reddington JP, Perricone SM, Nestor CE, et al. Redistribution of H3K27me3 upon DNA hypomethylation results in de-repression of Polycomb target genes. *Genome Biology*. 2013;14(3):R25. doi: 10.1186/gb-2013-14-3-r25
- Berger SL, Sassone-Corsi P. Metabolic signaling to chromatin. *Cold Spring Harb. Perspect Biol*. 2016;8(11):1–63. doi: 10.1101/cshperspect.a019463
- Bocklandt S, Lin W, Sehl ME, et al. Epigenetic predictor of age. *PLoS One*. 2011;6(6):e14821. doi: 10.1371/journal.pone.0014821
- Levine ME, Lu AT, Quach A, et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging*. 2018;10(4):573–591. doi: 10.18632/aging.101414
- Consortium MM, Lu AT, Fei Z, et al. Universal DNA methylation age across mammalian tissues. *BioRxiv*. 2021. doi: 2021.01.18.426733
- Lu AT, Quach A, Wilson JG, et al. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. *Aging*. 2019;11(2):303–327. doi: 10.18632/aging.101684
- Lu Y, Brommer B, Tian X, et al. Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision. *Nature*. 2020;588(7836):124–129. doi: 10.1038/s41586-020-2975-4
- Trapp A, Kerepesi C, Gladyshev VN. Profiling epigenetic age in single cells. *BioRxiv*. 2021. doi: 10.1101/2021.03.13.435247
- Fahy GM, Brooke RT, Watson JP, et al. Reversal of epigenetic aging and immunosenescent trends in humans. *Aging Cell*. 2019;18(6):e13028. doi: 10.1111/ace1.13028
- Horvath S, Singh K, Raj K, et al. Reversing age: dual species measurement of epigenetic age with a single clock. *BioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.05.07.082917
- Schultz MB, Sinclair DA. When stem cells grow old: phenotypes and mechanisms of stem cell aging. *Development*. 2016;143(1):3–14. doi: 10.1242/dev.130633
- Dykstra B, Olthof S, Schreuder J, et al. Clonal analysis reveals multiple functional defects of aged murine

- hematopoietic stem cells. *J Exp Med*. 2011;208(13):2691–2703. doi: 10.1084/jem.20111490
25. Beerman I, Bhattacharya D, Zandi S, et al. Functionally distinct hematopoietic stem cells modulate hematopoietic lineage potential during aging by a mechanism of clonal expansion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(12):5465–5470. doi: 10.1073/pnas.1000834107
  26. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2488–2498. doi: 10.1056/NEJMoa1408617
  27. Rossi DJ, Bryder D, Zahn JM, et al. Cell intrinsic alterations underlie hematopoietic stem cell aging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(26):9194–9199. doi: 10.1073/pnas.0503280102
  28. Linton PJ, Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nat Immunol*. 2004;5(2):133–139. doi: 10.1038/ni1033
  29. Lichtman MA, Rowe JM. The relationship of patient age to the pathobiology of the clonal myeloid diseases. *Semin Oncol*. 2004;31(2):185–197. doi: 10.1053/j.seminoncol.2003.12.029
  30. Mareschi K, Ferrero I, Rustichelli D, et al. Expansion of mesenchymal stem cells isolated from pediatric and adult donor bone marrow. *J Cell Biochem*. 2006;97(4):744–754. doi: 10.1002/jcb.20681
  31. Musina RA, Bekchanova ES, Sukhikh GT. Comparison of mesenchymal stem cells obtained from different human tissues. *Bull Exp Biol Med*. 2005;139(4):504–509. doi: 10.1007/s10517-005-0331-1
  32. Bruder SP, Jaiswal N, Haynesworth SE. Growth kinetics, self-renewal, and the osteogenic potential of purified human mesenchymal stem cells during extensive subcultivation and following cryopreservation. *J Cell Biochem*. 1997;64(2):278–294. doi: 10.1002/(sici)1097-4644(199702)64:2<278::aid-jcb11>3.0.co;2-f
  33. Watanabe S, Kawamoto S, Ohtani N, Hara E. Impact of senescence-associated secretory phenotype and its potential as a therapeutic target for senescence-associated diseases. *Cancer Sci*. 2017;108(4):563–569. doi: 10.1111/cas.13184
  34. Noren HN, Evans MK. Techniques to induce and quantify cellular senescence. *J Vis Exp*. 2017;(123):55533. doi: 10.3791/55533
  35. Zhai W, Yong D, El-Jawhari JJ, et al. Identification of senescent cells in multipotent mesenchymal stromal cell cultures: current methods and future directions. *Cytotherapy*. 2019;21(8):803–819. doi: 10.1016/j.jcyt.2019.05.001
  36. Biteau B, Hochmuth CE, Jasper H. JNK activity in somatic stem cells causes loss of tissue homeostasis in the aging *Drosophila* gut. *Cell Stem Cell*. 2008;3(4):442–455. doi: 10.1016/j.stem.2008.07.024
  37. Choi NH, Kim JG, Yang DJ, et al. Age-related changes in *Drosophila* midgut are associated with PVF2, a PDGF/VEGF-like growth factor. *Aging Cell*. 2008;7(3):318–334. doi: 10.1111/j.1474-9726.2008.00380.x
  38. Takeda N, Jain R, LeBoeuf MR, et al. Interconversion between intestinal stem cell populations in distinct niches. *Science*. 2011;334(6061):1420–1424. doi: 10.1126/science.1213214
  39. Martin K, Potten CS, Roberts SA, Kirkwood TB. Altered stem cell regeneration in irradiated intestinal crypts of senescent mice. *J Cell Sci*. 1998;111(Pt 16):2297–2303.
  40. Merlos-Suárez A, Barriga FM, Jung P, et al. The intestinal stem cell signature identifies colorectal cancer stem cells and predicts disease relapse. *Cell Stem Cell*. 2011;8(5):511–524. doi: 10.1016/j.stem.2011.02.020
  41. Sherwood RI, Christensen JL, Conboy IM, et al. Isolation of adult mouse myogenic progenitors: functional heterogeneity of cells within and engrafting skeletal muscle. *Cell*. 2004;119(4):543–554. doi: 10.1016/j.cell.2004.10.021
  42. Beauchamp JR, Morgan JE, Pagel CN, Partridge TA. Dynamics of myoblast transplantation reveal a discrete minority of precursors with stem cell-like properties as the myogenic source. *J Cell Biol*. 1999;144(6):1113–1122. doi: 10.1083/jcb.144.6.1113
  43. Brack AS, Bildsoe H, Hughes SM. Evidence that satellite cell decrement contributes to preferential decline in nuclear number from large fibres during murine age-related muscle atrophy. *J Cell Sci*. 2005;118(Pt 20):4813–4821. doi: 10.1242/jcs.02602
  44. Collins CA, Zammit PS, Ruiz AP, et al. A population of myogenic stem cells that survives skeletal muscle aging. *Stem Cells*. 2007;25(4):885–894. doi: 10.1634/stemcells.2006-0372
  45. Bernet JD, Doles JD, Hall JK, et al. p38 MAPK signaling underlies a cell-autonomous loss of stem cell self-renewal in skeletal muscle of aged mice. *Nat Med*. 2014;20(3):265–271. doi: 10.1038/nm.3465
  46. Cosgrove BD, Gilbert PM, Porpiglia E, et al. Rejuvenation of the muscle stem cell population restores strength to injured aged muscles. *Nat Med*. 2014;20(3):255–264. doi: 10.1038/nm.3464
  47. Sousa-Victor P, Gutarra S, García-Prat L, et al. Geriatric muscle stem cells switch reversible quiescence into senescence. *Nature*. 2014;506(7488):316–321. doi: 10.1038/nature13013
  48. Brack AS, Conboy MJ, Roy S, et al. Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis. *Science*. 2007;317(5839):807–810. doi: 10.1126/science.1144090
  49. Carlson ME, Conboy MJ, Hsu M, et al. Relative roles of TGF- $\beta$ 1 and WNT in the systemic regulation and aging of satellite cell responses. *Aging Cell*. 2009;8(6):676–689. doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00517.x
  50. Conboy IM, Conboy MJ, Smythe GM, Rando TA. Notch-mediated restoration of regenerative potential to aged muscle. *Science*. 2003;302(5650):1575–1577. doi: 10.1126/science.1087573
  51. Sinha M, Jang YC, Oh J, et al. Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle. *Science*. 2014;344(6184):649–652. doi: 10.1126/science.1251152
  52. Price FD, von Maltzahn J, Bentzinger CF, et al. Inhibition of JAK-STAT signaling stimulates adult satellite cell function [published correction appears in *Nat Med*. 2014 Oct;(10):1217]. *Nat Med*. 2014;20(10):1174–1181. doi: 10.1038/nm.3655
  53. Jurkowski MP, Bettio LK, Woo E, et al. Beyond the hippocampus and the SVZ: adult neurogenesis throughout the brain. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:576444. doi: 10.3389/fncel.2020.576444
  54. Basak O, Krieger TG, Muraro MJ, et al. Troy+ brain stem cells cycle through quiescence and regulate their number by sensing niche occupancy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(4):E610–E619. doi: 10.1073/pnas.1715911114
  55. Ibrayeva A, Bay M, Pu E, et al. Early stem cell aging in the mature brain. *Cell Stem*. 2021;28(5):955–966.e7. doi: 10.1016/j.stem.2021.03.018
  56. Urbán N, Blomfield IM, Guillemot F. Quiescence of adult mammalian neural stem cells: a highly regulated rest. *Neuron*. 2019;104(5):834–848. doi: 10.1016/j.neuron.2019.09.026
  57. Kalamakis G, Brüne D, Ravichandran S, et al. Quiescence modulates stem cell maintenance and regenerative capacity in the aging brain. *Cell*. 2019;176(6):1407–1419.e14. doi: 10.1016/j.cell.2019.01.040
  58. Smith LK, He Y, Park JS, et al.  $\beta$ 2-Microglobulin is a systemic pro-aging factor that impairs cognitive function and neurogenesis. *Nat Med*. 2015;21:932–937.
  59. Pineda JR, Daynac M, Chicheportiche A, et al. Vascular-derived TGF- $\beta$  increases in the stem cell niche and perturbs neurogenesis during aging and following irradiation in the adult mouse brain. *EMBO Mol Med*. 2013;5(4):548–562. doi: 10.1002/emmm.201202197
  60. Villeda SA, Plambeck KE, Middeldorp J, et al. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice. *Nat Med*. 2014;20(6):659–663. doi: 10.1038/nm.3569
  61. Okamoto M, Inoue K, Iwamura H, et al. Reduction in paracrine Wnt3 factors during aging causes impaired adult neurogenesis. *FASEB J*. 2011;25(10):3570–3582. doi: 10.1096/fj.11-184697
  62. Dulken BW, Buckley MT, Navarro NP, et al. Single-cell analysis reveals T cell infiltration in old neurogenic niches. *Nature*. 2019;571(7764):205–210. doi: 10.1038/s41586-019-1362-5
  63. Leeman DS, Hebestreit K, Ruetz T, et al. Lysosome activation clears aggregates and enhances quiescent neural stem cell activation during aging. *Science*. 2018;359(6381):1277–1283. doi: 10.1126/science.aag3048
  64. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*. 2013;153(6):1219–1227. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.002
  65. Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature*. 2018;555(7696):377–381. doi: 10.1038/nature25975

66. Dennis CV, Suh LS, Rodriguez ML, et al. Human adult neurogenesis across the ages: an immunohistochemical study. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2016;42(7):621–638. doi: 10.1111/NaN.12337
67. Keyes BE, Segal JP, Heller E, et al. Nfatc1 orchestrates aging in hair follicle stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110(51):E4950–E4959. doi: 10.1073/pnas.1320301110
68. Rittié L, Stoll SW, Kang S, et al. Hedgehog signaling maintains hair follicle stem cell phenotype in young and aged human skin. *Aging Cell.* 2009;8(6):738–751. doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00526.x
69. Nishimura EK. Melanocyte stem cells: a melanocyte reservoir in hair follicles for hair and skin pigmentation. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011;24(3):401–410. doi: 10.1111/j.1755-148X.2011.00855.x
70. Inomata K, Aoto T, Binh NT, et al. Genotoxic stress abrogates renewal of melanocyte stem cells by triggering their differentiation. *Cell.* 2009;137(6):1088–1099. doi: 10.1016/j.cell.2009.03.037
71. Paul C, Nagano M, Robaire B. Aging results in molecular changes in an enriched population of undifferentiated rat spermatogonia. *Biol Reprod.* 2013;89(6):147. doi: 10.1095/biolreprod.113.112995
72. Zhang X, Ebata KT, Robaire B, Nagano MC. Aging of male germ line stem cells in mice. *Biol Reprod.* 2006;74(1):119–124. doi: 10.1095/biolreprod.105.045591
73. Antonio-Rubio NR, Porras-Gómez TJ, Moreno-Mendoza N. Identification of cortical germ cells in adult ovaries from three phyllostomid bats: *artibeus jamaicensis*, *glossophaga soricina* and *sturnira lilium*. *Reprod Fertil Dev.* 2013;25(5):825–836. doi: 10.1071/RD12126
74. Inserra PI, Leopardo NP, Willis MA, et al. Quantification of healthy and atretic germ cells and follicles in the developing and post-natal ovary of the South American plains vizcacha, *lagostomus maximus*: evidence of continuous rise of the germinal reserve. *Reproduction.* 2013;147(2):199–209. doi: 10.1530/REP-13-0455
75. Hernandez SF, Vahidi NA, Park S, et al. Characterization of extracellular DDX4- or Ddx4-positive ovarian cells. *Nat Med.* 2015;21(10):1114–1116. doi: 10.1038/nm.3966
76. Zhang Y, Yang Z, Yang Y, et al. Production of transgenic mice by random recombination of targeted genes in female germline stem cells. *J Mol Cell Biol.* 2011;3(2):132–141. doi: 10.1093/jmcb/mjq043
77. White YA, Woods DC, Takai Y, et al. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat Med.* 2012;18(3):413–421. doi: 10.1038/nm.2669
78. Zhang H, Liu L, Li X, et al. Life-long in vivo cell-lineage tracing shows that no oogenesis originates from putative germline stem cells in adult mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(50):17983–17988. doi: 10.1073/pnas.1421047111
79. Zhang H, Panula S, Petropoulos S, et al. Adult human and mouse ovaries lack DDX4-expressing functional oogonial stem cells. *Nat Med.* 2015;21(10):1116–1118. doi: 10.1038/nm.3775
80. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126(4):663–676. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024
81. Samoylova EM, Baklaushev VP. Cell reprogramming preserving epigenetic age: advantages and limitations. *Biochemistry (Mosc).* 2020;85(9):1035–1047. doi: 10.1134/S0006297920090047
82. Buganim Y, Faddah DA, Cheng AW, et al. Single-cell expression analyses during cellular reprogramming reveal an early stochastic and a late hierarchic phase. *Cell.* 2012;150(6):1209–1222. doi: 10.1016/j.cell.2012.08.023
83. Polo JM, Anderssen E, Walsh RM, et al. A molecular roadmap of reprogramming somatic cells into iPSC cells. *Cell.* 2012;151(7):1617–1632. doi: 10.1016/j.cell.2012.11.039
84. Hansson J, Rafiee MR, Reiland S, et al. Highly coordinated proteome dynamics during reprogramming of somatic cells to pluripotency. *Cell Rep.* 2012;2(6):1579–1592. doi: 10.1016/j.celrep.2012.10.014
85. Olova N, Simpson DJ, Marioni RE, Chandra T. Partial reprogramming induces a steady decline in epigenetic age before loss of somatic identity. *Aging Cell.* 2019;18(1):e12877. doi: 10.1111/acel.12877
86. Ocampo A, Reddy P, Martinez-Redondo P, et al. In vivo amelioration of age-associated hallmarks by partial reprogramming. *Cell.* 2016;167(7):1719–1733.e12. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.052
87. Sheng C, Jungverdorben J, Wiethoff H, et al. A stably self-renewing adult blood-derived induced neural stem cell exhibiting patternability and epigenetic rejuvenation. *Nature Com.* 2018; 9(1):4047. doi: 10.1038/s41467-018-06398-5
88. Marion RM, Strati K, Li H, et al. Telomeres acquire embryonic stem cell characteristics in induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell.* 2009;4(2):141–154. doi: 10.1016/j.stem.2008.12.010
89. Prigione A, Fauler B, Lurz R, et al. The senescence-related mitochondrial/oxidative stress pathway is repressed in human induced pluripotent stem cells. *Stem Cells.* 2010;28(4):721–733. doi: 10.1002/stem.404
90. Suhr ST, Chang EA, Tjong J, et al. Mitochondrial rejuvenation after induced pluripotency. *PLoS One.* 2010;5(11):e14095. doi: 10.1371/journal.pone.0014095
91. Abad M, Mosteiro L, Pantoja C, et al. Reprogramming in vivo produces teratomas and iPSC cells with totipotency features. *Nature.* 2013;502(7471):340–345. doi: 10.1038/nature12586
92. Sarkar TJ, Quarta M, Mukherjee S, et al. Transient non-integrative expression of nuclear reprogramming factors promotes multifaceted amelioration of aging in human cells. *Nat Commun.* 2020;11(1):1545. doi: 10.1038/s41467-020-15174-3
93. Gill D, Parry A, Santos F, et al. Multi-omic rejuvenation of human cells by maturation phase transient reprogramming. *BioRxiv.* 2021.01.15.426786. doi: 10.1101/2021.01.15.426786
94. Mareschi K, Ferrero I, Rustichelli D, et al. Expansion of mesenchymal stem cells isolated from pediatric and adult donor bone marrow. *J Cell Biochem.* 2006;97(4):744–754. doi: 10.1002/jcb.20681
95. Madrigal M, Rao KS, Riordan NH. A review of therapeutic effects of mesenchymal stem cell secretions and induction of secretory modification by different culture methods. *J Transl Med.* 2014;12:260. doi: 10.1186/s12967-014-0260-8
96. Childs BG, Li H, van Deursen JM. Senescent cells: a therapeutic target for cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2018; 128(4):1217–1228. doi: 10.1172/JCI95146
97. Landgraf K, Brunauer R, Lepperdinger G, Grubeck-Loebenstien B. The suppressive effect of mesenchymal stromal cells on T cell proliferation is conserved in old age. *Transpl Immunol.* 2011;25(2-3):167–172. doi: 10.1016/j.trim.2011.06.007
98. Zhang J, Lv S, Liu X, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell treatment for Crohn's disease: a randomized controlled clinical trial. *Gut Liver.* 2018;12(1):73–78. doi: 10.5009/gnl17035
99. Al Demour S, Jafar H, Adwan S, et al. Safety and potential therapeutic effect of two intracavernous autologous bone marrow derived mesenchymal stem cells injections in diabetic patients with erectile dysfunction: an open label phase I clinical trial. *Urol Int.* 2018;101(3):358–365. doi: 10.1159/000492120
100. Iacobaeus E, Kadri N, Lefsihane K, et al. Short and long term clinical and immunologic follow up after bone marrow mesenchymal stromal cell therapy in progressive multiple sclerosis-A phase I study. *J Clin Med.* 2019;8(12):2102. doi: 10.3390/jcm8122102
101. Gyöngyösi M, Wojakowski W, Lemarchand P, et al. Meta-Analysis of Cell-based CaRdiac stUdiEs (ACCRUE) in patients with acute myocardial infarction based on individual patient data. *Circ Res.* 2015;116(8):1346–1360. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304346
102. Abdelmohsen K, Gorospe M. Noncoding RNA control of cellular senescence. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2015;6(6):615–629. doi: 10.1002/wrna.1297
103. Ocansey DK, Pei B, Yan Y, et al. Improved therapeutics of modified mesenchymal stem cells: an update. *J Transl Med.* 2020;18(1):42. doi: 10.1186/s12967-020-02234-x
104. Zhou X, Hong Y, Zhang H, Li X. Mesenchymal stem cell senescence and rejuvenation: current status and challenges. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:364. doi: 10.3389/fcell.2020.00364
105. Spitzhorn LS, Megges M, Wruock W, et al. Human iPSC-derived MSCs (iMSCs) from aged individuals acquire a rejuvenation signature. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):100. doi: 10.1186/s13287-019-1209-x
106. Göbel C, Goetzke R, Eggermann T, Wagner W. Interrupted reprogramming into induced pluripotent stem cells

does not rejuvenate human mesenchymal stromal cells. *Sci Rep.* 2018;8(1):11676. doi: 10.1038/s41598-018-30069-6

107. Fernandez-Rebollo E, Franzen J, Goetzke R, et al. Senescence-associated metabolomic phenotype in primary and iPSC-derived mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Reports.* 2020;14(2):201–209. doi: 10.1016/j.stemcr.2019.12.01

108. Liang C, Liu Z, Song M, et al. Stabilization of heterochromatin by CLOCK promotes stem cell rejuvenation and cartilage regeneration. *Cell Res.* 2021;31(2):187–205. doi: 10.1038/s41422-020-0385-7

109. Jiao H, Walczak BE, Lee MS, et al. GATA6 regulates aging of human mesenchymal stem/stromal cells. *Stem Cells.* 2021; 39(1):62–77. doi: 10.1002/stem.3297

110. O’Kane GM, Grünwald BT, Jang GH, et al. GATA6 expression distinguishes classical and basal-like subtypes in advanced pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2020;26(18): 4901–4910. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3724

111. Fu L, Hu Y, Song M, et al. Up-regulation of FOXD1 by YAP alleviates senescence and osteoarthritis. *PLoS Biol.* 2019; 17(4):e3000201. doi: 10.1371/journal.pbio.3000201

112. Deng L, Ren R, Liu Z, et al. Stabilizing heterochromatin by DGCR8 alleviates senescence and osteoarthritis. *Nat Commun.* 2019;10(1):3329. doi: 10.1038/s41467-019-10831-8

113. Ren X, Hu B, Song M, et al. Maintenance of nucleolar homeostasis by CBX4 alleviates senescence and osteoarthritis. *Cell Rep.* 2019;26(13):3643–3656.e7. doi: 10.1016/j.celrep.2019.02.088

114. So AY, Jung JW, Lee S, et al. DNA methyltransferase controls stem cell aging by regulating BMI1 and EZH2 through microRNAs. *PLoS One.* 2011;6(5):e19503. doi: 10.1371/journal.pone.0019503

115. Kornicka K, Marycz K, Marędzia M, et al. The effects of the DNA methyltransferase inhibitor 5-Azacytidine on ageing, oxidative stress and DNA methylation of adipose derived stem cells. *J Cell Mol Med.* 2017;21(2):387–401. doi: 10.1111/jcmm.12972

116. Yang M, Teng S, Ma C, et al. Ascorbic acid inhibits senescence in mesenchymal stem cells through ROS and AKT/mTOR signaling. *Cytotechnology.* 2018;70(5):1301–1313. doi: 10.1007/s10616-018-0220-x

117. Park SY, Jeong AJ, Kim GY, et al. Lactoferrin protects human mesenchymal stem cells from oxidative stress-induced senescence and apoptosis. *J Microbiol Biotechnol.* 2017;27(10):1877–1884. doi: 10.4014/jmb.1707.07040

118. Lee JH, Jung HK, Han YS, et al. Antioxidant effects of Cirsium setidens extract on oxidative stress in human mesenchymal stem cells. *Mol Med Rep.* 2016;14(4):3777–3784. doi: 10.3892/mmr.2016.5706

119. Lee JH, Yoon YM, Song KH, et al. Melatonin suppresses senescence-derived mitochondrial dysfunction in mesenchymal stem cells via the HSPA1L-mitophagy pathway. *Aging Cell.* 2020; 19(3):e13111. doi: 10.1111/acer.13111

120. Seok J, Jung HS, Park S, et al. Alteration of fatty acid oxidation by increased CPT1A on replicative senescence of placenta-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2020; 11(1):1. doi: 10.1186/s13287-019-1471-y

121. Li X, Hong Y, He H, et al. FGF21 mediates mesenchymal stem cell senescence via regulation of mitochondrial dynamics. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:4915149. doi: 10.1155/2019/4915149

122. Zhang Y, Xu J, Liu S, et al. Embryonic stem cell-derived extracellular vesicles enhance the therapeutic effect of mesenchymal stem cells. *Theranostics.* 2019;9(23):6976–6990. doi: 10.7150/thno.35305

123. Chen B, Sun Y, Zhang J, et al. Human embryonic stem cell-derived exosomes promote pressure ulcer healing in aged mice by rejuvenating senescent endothelial cells. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):142. doi: 10.1186/s13287-019-1253-6

124. Khanh VC, Yamashita T, Ohneda K, et al. Rejuvenation of mesenchymal stem cells by extracellular vesicles inhibits the elevation of reactive oxygen species. *Sci Rep.* 2020;10(1):17315. doi: 10.1038/s41598-020-74444-8

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Баклашев Владимир Павлович**, д.м.н.;  
адрес: Российская Федерация, 115682, Москва,  
Ореховый бульвар, д. 28;  
e-mail: baklaushev.vp@fnkc-fmba.ru; eLibrary SPIN: 3968-2971;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1039-4245>

Соавторы:

**Самойлова Екатерина Михайловна**;  
e-mail: samoyket@gmail.com; eLibrary SPIN: 3014-6243;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0485-6581>

**Кальсин Владимир Анатольевич**;  
e-mail: vkalsin@mail.ru; eLibrary SPIN: 1046-8801;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2705-3578>

**Юсубалиева Гаухар Маратовна**, к.м.н.;  
e-mail: gaukhar@gaukhar.org; eLibrary SPIN: 1559-5866;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3056-4889>

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Vladimir P. Baklaushev**, MD, PhD;  
address: 28, Orekhovy blvd, Moscow, 115682, Russia;  
e-mail: baklaushev.vp@fnkc-fmba.ru;  
eLibrary SPIN: 3968-2971;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1039-4245>

Co-authors:

**Ekaterina M. Samoilova**;  
e-mail: samoyket@gmail.com; eLibrary SPIN: 3014-6243;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0485-6581>

**Vladimir A. Kalsin**;  
e-mail: vkalsin@mail.ru; eLibrary SPIN: 1046-8801;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2705-3578>

**Gaukhar M. Yusubalieva**, MD, PhD;  
e-mail: gaukhar@gaukhar.org; eLibrary SPIN: 1559-5866;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3056-4889>

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КОНДИЦИОНИРОВАННОЙ КЛЕТОЧНОЙ СРЕДЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ РАНЫ АМПУТАЦИОННОЙ КУЛЬТИ

© А.И. Черепанин<sup>1</sup>, О.В. Павлова<sup>1</sup>, В.А. Кальсин<sup>1</sup>, М.А. Коноплянников<sup>1</sup>, О.Н. Кучерова<sup>2</sup>, В.Л. Балдин<sup>1</sup>, С.В. Дерябин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова, Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** Ампутация нижних конечностей — вынужденная мера для спасения пациента с критическими артериальными и нейротрофическими нарушениями в области нижних конечностей. Различные осложнения со стороны ампутационной культы развиваются у значительной доли (до 40%) пациентов с сахарным диабетом. Одно из самых частых осложнений — несостоятельность швов и развитие хронических ран культы. **Описание клинического случая.** 19.10.2021 на амбулаторное лечение поступила пациентка Ю., 64 года, для лечения гнойно-некротической раны ампутационной культы правой нижней конечности. 24.09.2021 выполнена высокая ампутация в связи с тромбозом бедренно-тибиального шунта, установленного 08.09.2021 (шунтирование ниже щели коленного сустава синтетическим протезом Vascutek, 7 мм, справа), и развитием критической ишемии правой нижней конечности с некрозом дистальных фаланг пальцев правой стопы. Оценка раны проведена по шкале Бейтс-Дженсен. Лечение раны проводилось по индивидуальному плану с использованием кондиционированной клеточной среды от мезенхимальных стволовых клеток (КС-МСК), обеспечивающей стимуляцию ангиогенеза и улучшающей ремоделирование и регенерацию в области раны. Местное применение КС-МСК позволило сократить сроки заживления и достичь закрытия тканевого дефекта без грубого рубца. **Заключение.** Применение КС-МСК может быть эффективным методом для заживления гнойно-некротической послеоперационной раны, образовавшейся вследствие ампутации конечности у пациентов с критической ишемией нижних конечностей.

**Ключевые слова:** ампутация нижних конечностей; критическая ишемия нижней конечности; кондиционированная клеточная среда; хроническая рана; сахарный диабет.

**Для цитирования:** Черепанин А.И., Павлова О.В., Кальсин В.А., Коноплянников М.А., Кучерова О.Н., Балдин В.Л., Дерябин С.В. Клинический случай успешного применения кондиционированной клеточной среды для лечения хронической раны ампутационной культы. *Клиническая практика.* 2022;13(1):92–98. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract105089>

Поступила 20.02.2022

Принята 22.03.2022

Опубликована 30.03.2022

## ОБОСНОВАНИЕ

Хронические раны в обозримой перспективе будут оставаться значимой медико-социальной проблемой в связи с частой инвалидизацией, сложной адаптацией в социуме и большими социально-экономическими потерями как для пациента, так и для государства.

Ампутация нижних конечностей — вынужденная мера для спасения пациента с критическими артериальными и нейротрофическими нарушениями в области нижних конечностей. Однако осложнения со стороны ампутационной культы развиваются у многих пациентов с сахарным диабетом (до 40%), которые в свою очередь составляют до 50–70% в структуре всех нетравматических ампутаций нижних конечностей. К причинам развития хронических ран

культы относятся отягощенный коморбидный фон, сепсис, неправильный выбор уровня ампутации, гематомы культы, макро- и микроангиопатии, высоковирулентная, в том числе нозокомиальная инфекция [1–4]. Этот тип хронических ран почти всегда сопровождается гнойно-некротическим процессом, включающим длительную интоксикацию, реинфекцию раневой поверхности с образованием в лучшем случае келоидного рубца, а иногда годами не заживающих свищей и поверхностных ран в области ампутационной культы нижней конечности.

Среди разнообразных методов регионарного лечения хронических ран (ферментный дебридмент; некрэктомия; гидрохирургическая обработка; ультразвуковая кавитация; обработка аргон-плазменными или воздушно-плазменными потоками,

## SUCCESSFUL APPLICATION OF CONDITIONED CULTURE MEDIUM FOR THE TREATMENT OF A CHRONIC WOUND OF AN AMPUTATION STUMP: A CLINICAL CASE

© A.I. Cherepanin<sup>1</sup>, O.V. Pavlova<sup>1</sup>, V.A. Kalsin<sup>1</sup>, M.A. Konoplyannikov<sup>1</sup>, O.N. Kucherova<sup>2</sup>, V.L. Baldin<sup>1</sup>, S.V. Deryabin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov, Moscow, Russian Federation

**Background:** Amputation of the lower extremities is a necessary procedure to save a patient with critical arterial and neurotrophic disorders in the lower extremities. The amputation stump-related complications develop in many patients with diabetes mellitus (up to 40% of the total population). **Clinical case description:** Patient Yu., 64 years old, was admitted on October 19, 21 for an outpatient treatment of purulent-necrotic wounds of the amputation stump of the right lower limb. A high amputation was performed on September 24, 2021 due to thrombosis of the femoral-tibial bypass, installed on September 08, 2021 (bypassing below the knee joint gap with a Vascutek 7 mm synthetic prosthesis on the right) and the development of critical ischemia of the right lower limb with necrosis of the distal phalanges of the right foot toes. The wound was assessed according to the Bates-Jensen scale (BJ) and examined according to the developed protocol. The wound treatment was carried out according to an individual plan using a conditioned culture medium from mesenchymal stem cells (CM-MSCs), which stimulates angiogenesis and improves remodeling and recovery in the wound area. CM-MSC application made it possible to reduce the healing time and achieve a scarless closure of the tissue defect. **Conclusion:** The use of CM-MSC can be an effective method for healing a purulent-necrotic postoperative wound resulting from amputation of a limb in patients with critical ischemia of the lower extremities.

**Keywords:** lower limb amputation; critical lower limb ischemia; conditioned cell medium; chronic wound; diabetes mellitus.

**For citation:** Cherepanin AI, Pavlova OV, Kalsin VA, Konoplyannikov MA, Kucherova ON, Baldin VL, Deryabin SV. Successful Application of Conditioned Culture Medium for the Treatment of a Chronic Wound of an Amputation Stump: A Clinical Case. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(1):92–98. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract105089>

Submitted 20.02.2022

Revised 22.03.2022

Published 30.03.2022

высокоэнергетическим лазерным излучением, «пульсирующей струей») использование кондиционированной клеточной среды от мезенхимальных стволовых клеток (КС-МСК) отличается безопасностью, универсальностью воздействия на хронические раны, имеющие разные стадии раневого процесса, поскольку сочетает противовоспалительную и регенеративную активность [5].

Использование клеточной терапии при лечении кожных ран в настоящее время является активной областью исследований. Мультипотентные взрослые стволовые клетки — привлекательный выбор для клеточной терапии, поскольку они обладают большим пролиферативным потенциалом, способностью дифференцироваться в различные типы клеток и продуцировать различные цитокины и ростовые факторы, важные для заживления ран.

Так, эндотелиальные клетки-предшественники (endothelial progenitor cells, EPC) участвуют в ревазуляризации и восстановлении поврежденных тканей. В нескольких публикациях сообщалось, что трансплантация EPC ускоряла заживление ран за счет усиления неовазуляризации в грануляционной ткани, секретируя различные ростовые факторы и цитокины, связанные с заживлением ран, тем самым способствуя привлечению моноцитов/макрофагов и стимулируя эндогенный ангиогенез во время процесса заживления ран [6].

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) также являются перспективным типом клеток для восстановления или замены поврежденных тканей. Они обладают способностью дифференцироваться в несколько линий клеток — адипоциты, хондроциты, остеобласты и др. Кроме того, M. Sasaki и соавт. [7]

показали, что МСК способствуют заживлению ран, дифференцируясь в несколько типов клеток кожи — кератиноциты, эндотелиальные клетки, перициты и моноциты. В исследовании Y. Wu и соавт. [8] сообщается, что МСК значительно улучшали заживление ран как у мышей с диабетом, так и без диабета, демонстрируя ускоренное закрытие ран за счет высвобождения проангиогенных факторов.

Анализ паракринных факторов, высвобождаемых из МСК, показал, что МСК секретируют эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), инсулиноподобный фактор роста 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1), эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF), фактор роста кератиноцитов (keratinocyte growth factor, KGF), ангиопоэтин-1 и стромальных клеток производный фактор 1 (stromal cell-derived factor-1SDF-1) [9]. Все эти факторы вносят большой вклад в рекрутирование моноцитов CD14+, кератиноцитов и эндотелиальных клеток в рану. Среда для культивирования МСК, известная как кондиционированная среда, является, таким образом, богатым источником паракринных факторов [10]. Введение этих факторов в место повреждения органа повышает его метаболическую активность и улучшает снабжение кислородом, ремоделирует внеклеточный матрикс. При этом продемонстрировано, что бесклеточные препараты на основе КС-МСК имеют ряд преимуществ по сравнению со стандартной терапией МСК: их легко производить, упаковывать и транспортировать, а главное — они не несут никаких рисков и побочных эффектов, связанных с введением клеток [10]. Преимуществом КС-МСК перед клеточными технологиями (живой кожный эквивалент, аллофибробласты, суспензии донорских лейкоцитов в ране и т.д.) является возможность ее использования в амбулаторных условиях.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Пациентка Ю., 64 года, направлена на долечивание в амбулаторных условиях 19.10.2021 с жалобами на незаживающую рану в области послеоперационной культы правой нижней конечности.

*Из анамнеза болезни.* Диагноз: «Атеросклероз артерий нижних конечностей, окклюзия бедренно-подколенного сегмента справа». 08.09.2021: бедренно-тибиальное шунтирование ниже щели коленного сустава синтетическим протезом «Васкутек», 7 мм, справа. Тромбоз шунта. Критическая ишемия правой нижней конечности. Некроз дис-

тальных фаланг пальцев правой стопы. 24.09.2021: ампутация правой нижней конечности на уровне средней трети бедра с резекцией аллопротеза и аутопластикой общей бедренной артерии справа; вторичные швы в правой паховой области. Гнойно-некротическая послеоперационная рана ампутационной культы правой нижней конечности на уровне средней трети бедра. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2-го типа, инсулинопотребный. Нефропатия смешанного генеза. Диабетическая макроангиопатия, полинейропатия, дистальный тип. Синдром диабетической стопы: нейроишемическая форма. Артериальная гипертензия 2-й степени, риск 4. Дислипидемия. Стеатогепатоз.

В амбулаторных условиях пациентке продолжена комплексная терапия в соответствии с рекомендациями стационара.

### Физикальная диагностика

*При осмотре:* общее состояние удовлетворительное; телосложение нормостеническое; кожные покровы и видимые слизистые без особенностей; температура тела 36,8°C; система дыхания без особенностей; насыщение крови кислородом (SatO<sub>2</sub>) 96%; частота сердечных сокращений 18/мин; артериальное давление 140/80 мм рт.ст.; пульс 68 уд./мин, ритмичный. Живот при пальпации без особенностей, перистальтика выслушивается. Мочевыделение без особенностей.

*Неврологический статус.* Сознание ясное. Ориентирована в месте, времени и собственной личности. Менингеальных симптомов нет. Неврологический осмотр левой нижней конечности: монофиламент 10 г — 1 (0 — норма, 1 — ослаблен, 2 — отсутствует); тактильная чувствительность соответствует норме; болевая чувствительность — отсутствие до уровня середины стопы; температурная чувствительность — отсутствие до уровня лодыжек; рефлекс: на уровне ахиллова сухожилия и коленный ослаблены. Правая нижняя конечность ампутирована на уровне средней трети правого бедра.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Показатели общего анализа крови и мочи, биохимического анализа крови, коагулограммы соответствуют референсным значениям скорректированного коморбидного фона пациентки. Глюкоза крови 8,2 ммоль/л. Микробиологическое культуральное исследование раневого отделяемого (05.09.2021): *Staphylococcus haemolyticus* 10<sup>3</sup>, лине-

золид-S (в стационаре проведен курс лечения линезолидом в дозе 600 мг, внутривенно, капельно, 2 раза в день, 5 дней; санация раны антисептиками). Повторное микроскопическое культуральное исследование раневого содержимого в амбулаторных условиях (19.10.2021): *Staphylococcus epidermidis*  $<1 \times 10^2$ ; рост транзитной микрофлоры, не имеющей диагностического значения. Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) артерий нижних конечностей: слева — атеросклероз сосудов нижних конечностей с преимущественным поражением артерий голени; справа — ампутационная культя на уровне средней трети бедра. Окклюзии задней и передней большеберцовых артерий. УЗДС вен нижних конечностей: проходимость глубоких и подкожных вен сохранена.

**Локальный статус**

Первично рана осмотрена при дневном освещении в положении пациентки лёжа. Рана промыта физиологическим раствором, произведена её визуальная и планиметрическая оценка с использованием алгоритма Бейтс-Дженсен (Bates-Jensen, BJ) [11, 12].

*Общее состояние раны.* Расположение: ампутационная культя на уровне средней трети бедра правой нижней конечности. Форма неправильная. Размеры раны 23×4,5 см (среднее значение по шкале BJ 5 баллов). Глубина >6 см (BJ 3 балла). Края раны четко ограничены, возвышаются над дном раны (BJ 3 балла). Подрытие краев раны: глубина 2–4 см, <50% периметра раны (BJ 3 балла). Вид некротической ткани: прикрепленный мягкий черный струп, преимущественно по латеральному краю раны (BJ 4 балла). Количество некротичес-

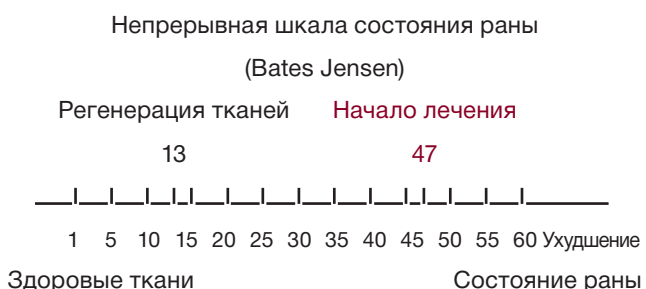
кой ткани: покрывает 50% раны (BJ 3 балла). Тип отделяемого: гнойное, жидкое и густое, желтое, без запаха (BJ 5 баллов). Количество отделяемого умеренное (BJ 4 балла). Цвет кожи вокруг раны обычный (BJ 1 балл). Отек вокруг раны <4 см, ямка при надавливании не образуется (BJ 2 балла). Индурация вокруг ран: 2–4 см вокруг, <50% периметра (BJ 3 балла). Грануляционная ткань отсутствует (BJ 5 баллов). Эпителизация отсутствует (BJ >5 баллов). Общее количество баллов по BJ — 47 (рис. 1).

Раневая поверхность условно разделена на 3 части — латеральную, центральную и медиальную (рис. 2). Латеральная часть раны: длина 8 см, глубина 4 см, с выраженным некрозом мягких тканей глубиной до 4 см. Центральная часть раны: длина >8 см, ширина 6 см, наиболее глубокая до 7 см, с наличием в глубине раны открытого участка костного фрагмента бежевого цвета, свободными участками резецированных ярко-красного цвета мышц, активно кровоточащих при касании инструментами. Медиальная часть раны: длина до 7 см, ширина >2 см, представлена преимущественно гнойно-воспалительными изменениями, в медиальном углу раны — карманом глубиной до 6 см и шириной 3 см. По краю раны островки грануляционной ткани.

**Лечение**

На первом этапе лечения использовался ферментный и аутолитический дебридмент раны с использованием гидрогелей и ферментов с одновременным покрытием костного фрагмента коллагеном с физиологическим раствором и антисептиками. перевязки с санацией затеков и карманов проводились ежедневно. Хирургическая коррекция раневой поверхности с использованием микрохирургического метода обработки раны осуществлялась один раз в неделю в течение 1,5 мес (рис. 3). Оценивали каждую часть раны по системе BJ каждые 14 дней. Через 1,5 мес общее количество баллов: для медиальной части раны — 35 баллов (BJ); центральной части раны — 38 баллов (BJ); латеральной части раны — 42 балла (BJ).

На втором этапе в комплексный курс регионального лечения раны была включена кондиционированная среда из-под культур мезенхимальных стволовых клеток плаценты человека (КС-МСК) на медиальную часть и частично на центральную часть раны. Наша работа проводилась в рамках клинического исследования «Открытое проспективное исследование безопасности и эффективности применения кондиционной среды из-под культур ме-



**Рис. 1.** Пациентка Ю., 64 года, диагноз: «Атеросклероз артерий нижних конечностей, окклюзия бедренно-подколенного сегмента справа»: состояние раны на начало лечения (шкала BJ).

**Fig. 1.** Patient Yu., 64 years old, diagnosis: “Atherosclerosis of the arteries of the lower extremities, occlusion of the femoral-popliteal segment on the right”: the wound condition at the beginning of the treatment (BJ scale).





**Рис. 2.** Тот же пациент: первоначальный вид раны в области культи правой нижней конечности на уровне средней трети бедра.

**Fig. 2.** The same patient: a wound in the area of the right lower limb stump (amputation at the level of the middle third of the thigh), the initial wound appearance.



**Рис. 3.** Тот же пациент: вид раны в области ампутационной культи через 1,5 мес.

**Fig. 3.** The same patient: a view of the wound in 1.5 months.



**Рис. 4.** Тот же пациент: полное закрытие раны через 3,5 мес, окончательный результат.

**Fig. 4.** The same patient: a complete wound closure in 3.5 months, the final result.

зехимальных стволовых клеток для лечения хронических ран различного генеза» (шифр 11.3.21), утвержденного локальным этическим комитетом ФНКЦ ФМБА России (протокол № 11 от 26.10.2021). Клеточный материал (МСК) был получен из плаценты человека согласно стандартной процедуре [12]. В качестве ростовой среды служила содержащая минеральный солевой раствор и аминокислоты среда  $\alpha$ MEM (Sigma, США) с добавлением антибиотиков — пенициллина (до 100 ЕД/мл), амфотерицина (до 100 нг/мл), стрептомицина (до 100 мкг/мл), L-глутамин (2–4 мМ), 4% лизата тромбоцитов человека (Human platelet lysate).

**Методика применения КС-МСК.** КС-МСК применяли ежедневно в виде аппликации в объеме до 30 мл, с ежедневной обработкой раны. Центральную часть раны обрабатывали комбинированно с использованием КС-МСК и гидрогеля, на латеральную часть раны продолжали накладывать ферментативные и гидрогелевые повязки. Каждую часть раны оценивали по шкале ВJ в динамике. Через 4 нед от начала использования КС-МСК в медиальной части раны — активные грануляции по всей раневой поверхности, выраженная краевая эпителизация; в центральной части раны грануляции полностью закрывают бедренную кость, активный рост грануляций на свободных концах мышц бедра, некротические ткани отсутствуют; латеральная часть раны чистая, со скудным серозным отделяемым и вялыми грануляциями. Динамика изменения раневой поверхности: через 2 мес лечения — 24 балла (ВJ), на всю поверхность раны используется КС-МСК; через 3 мес — 13 баллов (ВJ), переход в фазу активной регенерации; через 3,5 мес — 10 баллов (ВJ), полное закрытие раны без образования келоида (рис. 4).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Мезенхимальные стволовые клетки представляют собой тип мультипотентных взрослых стволовых клеток, обладающих потенциалом к пролиферации, самоподдержанию и дифференцировке в три основных направления — фибробласты, остеобласты и адипоциты. МСК можно выделить из нескольких источников, таких как костный мозг, жировая ткань, пуповина, амнион, плацента, пульпа зуба и др. [13]. Было замечено, что полезные эффекты МСК обусловлены не только их мультипотентностью, но и секретлируемыми ими экзосомами, содержащими цитокины и факторы роста [14]. КС-МСК предоставляет большие возможности для

лечения многих кожных заболеваний, включая хронические раны, а также для омоложения кожи.

М. Saheli и соавт. [15] исследовали влияние КС-МСК из костного мозга человека на заживление кожных ран у крыс с диабетом и обнаружили, что значительные улучшения происходили за счет активации функций фибробластов. Результаты исследований *in vivo* выявили, что диабетические раны, обработанные КС-МСК, достигли значительно более высокого процента закрытия, при усилении экспрессии генов *EGF* и основного фактора роста фибробластов (*bFGF*). Аналогично, М. Li и соавт. [16] было показано, что КС-МСК, выделенная из пуповины человека, усиливает заживление кожных ран посредством паракринной активности. Раны, обработанные КС-МСК, показали ускоренное заживление, с меньшим количеством рубцов по сравнению с контрольными группами. Эти наблюдения позволяют предположить, что применение КС-МСК может быть осуществимой стратегией, способствующей восстановлению кожи, и потенциальным средством для реализации безрубцового заживления.

Помимо экспериментальных исследований, КС-МСК успешно применяется в клинических исследованиях. Так, в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба Минздрава России (Обнинск) был разработан способ лечения различных лучевых повреждений с применением кондиционированной среды из-под культур МСК, выделенных из костного мозга человека. В частности, КС-МСК успешно использовали в лечении 55 больных в возрасте от 19 до 70 лет с лучевыми повреждениями прямой кишки, развившимися после сочетанной лучевой терапии рака шейки матки и предстательной железы [5].

Ряд исследователей в последние годы продемонстрировал, что при заживлении кожных ран с помощью КС-МСК основной терапевтический эффект обусловлен паракринным действием, а именно содержащимися в КС-МСК экзосомами, переносимыми функциональные молекулы (ростовые факторы, цитокины, микроРНК и т.д.) к клеткам-мишеням, тем самым влияя на биологические процессы реципиентных клеток кожи (миграцию, пролиферацию), а также секрецию компонентов внеклеточного матрикса (например, коллагена) [17–20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами продемонстрировано, что КС-МСК является эффективным методом для заживления гнойно-некротической послеоперационной раны, образовавшейся вследствие ампутации конечности у паци-

ентов с критической ишемией нижних конечностей. Необходимы дальнейшие клинические исследования для детальной отработки протокола и создания на его основе новой медицинской технологии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** А.И. Черепанин, О.В. Павлова, О.Н. Кучерова — сбор и обработка материала; А.И. Черепанин, О.В. Павлова, В.А. Кальсин, М.А. Коноплянников, О.Н. Кучерова, В.Л. Балдин, С.В. Дерябин — концепция и дизайн, написание текста, редактирование. 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.** A.I. Cherepanin, O.V. Pavlova, O.N. Kucherova — collection and processing of the material; A.I. Cherepanin, O.V. Pavlova, V.A. Kalsin, M.A. Konoplyannikov, O.N. Kucherova, V.L. Balдин, S.V. Deryabin — study concept and design; manuscript writing, editing. 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 в рамках государственного задания ФМБА России (НИР «Адоптивная иммунотерапия»).

**Funding source.** This study was supported by Federal Medical and Biological Agency of Russia, the project title “Adoptive immunotherapy”.

**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. Бенсман В.М. Хирургия гнойно-некротических осложнений диабетической стопы: руководство для врачей. Москва: Медпрактика-М, 2010. 495 с. [Bensman VM. Surgery of purulent-necrotic complications of diabetic foot: a guide for doctors. Moscow: Medpraktika-M; 2010. 495 p. (In Russ).]
2. Царев О.А., Прокин Ф.Г., Захаров Н.Н., и др. Ампутация конечности у больных с атеросклеротической гангреной // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 4. С. 947–953. [Tsarev OA, Prokin FG, Zakharov NN, et al. Limb amputation in patients with atherosclerotic gangrene. *Saratov Scientific Medical Journal*. 2011;7(4):947–953. (In Russ).]

3. Ozdemir S. Untersuchung zur Effektivität von offenen und geschlossenen Minoramputationen bei diabetischer Gangrän [Open or closed minor amputation for diabetic gangrene?]. *Vasa*. 2009; 38(Suppl 74):54–61. doi: 10.1024/0301-1526.38.S74.54
4. Coulston JE, Tuff V, Twine CP, et al. Surgical factors in the prevention of infection following major lower limb amputation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;43(5):556–560. doi: 10.1016/j.ejvs.2012.01.029
5. Патент RU 2292212 С1. Конопляников А.Г., Колесникова А.И., Саенко А.С., и др. Кондиционная среда, обладающая лечебным эффектом. 2007. [Patent RU 2292212 С1. Konoplyannikov AG, Kolesnikova AI, Saenko AS, et al. An air-conditioned environment with a therapeutic effect. 2007. (In Russ).]
6. Suh W, Kim KL, Kim JM, et al. Transplantation of endothelial progenitor cells accelerates dermal wound healing with increased recruitment of monocytes/macrophages and neovascularization. *Stem Cells*. 2005;23:1571–1578.
7. Sasaki M, Abe R, Fujita Y, et al. Mesenchymal stem cells are recruited into wounded skin and contribute to wound repair by transdifferentiation into multiple skin cell type. *J Immunol*. 2008; 180:2581–2587.
8. Wu Y, Chen L, Scott PG, Tredget EE. Mesenchymal stem cells enhance wound healing through differentiation and angiogenesis. *Stem Cells*. 2007;25:2648–2659.
9. Ratajczak MZ, Kucia M, Jadczyk T, et al. Pivotal role of paracrine effects in stem cell therapies in regenerative medicine: can we translate stem cell-secreted paracrine factors and microvesicles into better therapeutic strategies? *Leukemia*. 2012;26:1166–1173. doi: 10.1038/leu.2011.389
10. Pawitan JA. Prospect of stem cell conditioned medium in regenerative medicine. *Biomed Res Int*. 2014;2014:965849. doi: 10.1155/2014/965849
11. Harris C, Bates-Jensen B, Parslow N, et al. Bates-Jensen wound assessment tool: pictorial guide validation project. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2010;37(3):253–259. doi: 10.1097/WON.0b013e3181d73aab
12. Bates-Jensen BM, McCreath HE, Harputlu D, Patlan A. Reliability of the Bates-Jensen wound assessment tool for pressure injury assessment: the pressure ulcer detection study. *Wound Repair Regen*. 2019;27(4):386–395. doi: 10.1111/wrr.12714
13. Bogatcheva NV, Coleman ME. Conditioned medium of mesenchymal stromal cells: a new class of therapeutics. *Biochemistry (Mosc)*. 2019;84(11):1375–1389. doi: 10.1134/S0006297919110129
14. Pittenger MF, Discher DE, Péault BM, et al. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *NPJ Regen Med*. 2019;4:22. doi: 10.1038/s41536-019-0083-6
15. Saheli M, Bayat M, Ganji R, et al. Human mesenchymal stem cells-conditioned medium improves diabetic wound healing mainly through modulating fibroblast behaviors. *Arch Dermatol Res*. 2020;312(5):325–336. doi: 10.1007/s00403-019-02016-6
16. Li M, Luan F, Zhao Y, et al. Mesenchymal stem cell-conditioned medium accelerates wound healing with fewer scars. *Int Wound J*. 2017;14(1):64–73. doi: 10.1111/iwj.12551
17. Zhang Y, Pan Y, Liu Y, et al. Exosomes derived from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells stimulate regenerative wound healing via transforming growth factor- $\beta$  receptor inhibition. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):434. doi: 10.1186/s13287-021-02517-0
18. Hu J, Chen Y, Huang Y, Su Y. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes suppress dermal fibroblasts-myofibroblasts transition via inhibiting the TGF- $\beta$ 1/Smad 2/3 signaling pathway. *Exp Mol Pathol*. 2020;115:104468. doi: 10.1016/j.yexmp.2020.104468
19. De Gregorio C, Contador D, Díaz D, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cell-conditioned medium ameliorates polyneuropathy and foot ulceration in diabetic BKS db/db mice. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):168. doi: 10.1186/s13287-020-01680-0
20. Sun J, Zhang Y, Song X, et al. The healing effects of conditioned medium derived from mesenchymal stem cells on radiation-induced skin wounds in rats. *Cell Transplant*. 2019; 28(1):105–115. doi: 10.1177/0963689718807410

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Черепанин Андрей Игоревич**, д.м.н., профессор  
адрес: Российская Федерация, 115682, Москва,  
Ореховый бульвар, д. 28;  
е-mail: surgdoccher@yandex.ru; eLibrary SPIN: 8652-7153;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6254-8966>

Соавторы:

**Павлова Ольга Владимировна**,  
е-mail: vasa-vasorum@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9459-7391>

**Кальсин Владимир Анатольевич**;  
е-mail: vkalsin@mail.ru; eLibrary SPIN: 1046-8801;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2705-3578>

**Конопляников Михаил Анатольевич**, к.б.н.;  
е-mail: mkonopl@mail.ru; eLibrary SPIN: 9211-6391;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1180-2343>

**Кучерова Ольга Николаевна**, к.м.н.;  
е-mail: ola-kucheroва@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3773-9629>

**Балдин Виктор Львович**, к.м.н.,  
е-mail: baldinl@gmail.com

**Дерябин Сергей Владимирович**;  
е-mail: deryabin@mail.ru; eLibrary SPIN: 4929-0910

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Andrey I. Cherepanin**, MD, PhD; Professor  
address: 28, Orekhovy blvd, Moscow,  
115682, Russia;  
е-mail: surgdoccher@yandex.ru; eLibrary SPIN: 8652-7153;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6254-8966>

Co-authors:

**Olga V. Pavlova**,  
е-mail: vasa-vasorum@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9459-7391>

**Vladimir A. Kalsin**,  
е-mail: vkalsin@mail.ru; eLibrary SPIN: 1046-8801;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2705-3578>

**Mikhail A. Konoplyannikov**, PhD;  
е-mail: mkonopl@mail.ru; eLibrary SPIN: 9211-6391;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1180-2343>

**Olga N. Kucheroва**, MD, Ph.D.;  
е-mail: ola-kucheroва@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3773-9629>

**Victor L. Baldin**, MD, PhD,  
е-mail: baldinl@gmail.com

**Sergey V. Deryabin**;  
е-mail: deryabin@mail.ru; eLibrary SPIN: 4929-0910

## ИЗБИТОЧНАЯ ГИПЕРКОРРЕКЦИЯ ПОСЛЕ ВЫСОКОЙ ТИБИАЛЬНОЙ ОСТЕОТОМИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© А.П. Призов<sup>1,2</sup>, Н.В. Загородний<sup>2</sup>, А.А. Никитин<sup>1,2</sup>, Ф.Л. Лазко<sup>1,2</sup>, Е.А. Беляк<sup>1,2</sup>, А.А. Ахпашев<sup>3</sup>, М.Ф. Лазко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница им. В.М. Буянова, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** В настоящее время наблюдается тенденция увеличения доли органосохраняющих операций на коленном суставе. Высокая тиббиальная остеотомия хорошо себя зарекомендовала как метод лечения варусной деформации коленного сустава в случаях внесуставной деформации. Остаются спорными вопросы значения идеального угла коррекции деформации, при котором биомеханика движений в коленном и смежных суставах не пострадает в значительной мере, а также предотвращения такого осложнения остеотомии, как избыточная гиперкоррекция. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай 59-летней пациентки, страдающей варусной деформацией левой нижней конечности с изолированным медиальным гонартрозом, перенесшей первичную и ревизионную высокую тиббиальную остеотомию. Индекс массы тела пациента — 28 кг/м<sup>2</sup>. Предъявляла жалобы исключительно на боль и ограничение движений в коленном суставе. По данным артроскопии и магнитно-резонансной томографии наблюдалось повреждение хряща медиального компартмента 4-й степени по классификации Outerbridge. Отсутствовали признаки повреждения хряща латерального компартмента и артроза пателлофemorального сочленения. При предоперационном планировании использовали топограммы нижних конечностей с нагрузкой весом. Варусная деформация коленного сустава составляла 10°. Клинический результат до операции по шкалам оценки результатов травмы колена и остеоартрита (KOOS) — 46 баллов, визуально-аналоговой шкале (ВАШ) — 7 см, Американского общества ортопедов стопы и голеностопного сустава (AOFAS) — 92 балла. Пациентке выполнена медиальная открывающая угол высокая тиббиальная остеотомия. Через 6 мес после первичной операции боль в коленном суставе по ВАШ — 1 см, в голеностопном суставе по ВАШ — 5 см, KOOS 88 баллов, AOFAS 63 балла. При клиническом осмотре и по данным инструментальных исследований отмечалась избыточная вальгусная гиперкоррекция оси — 11,2°. Углы наклона суставной поверхности большеберцовой (ТPI) и таранной (TI) кости также значительно увеличились. Через 1,5 года после первичной остеотомии выполнена ревизионная закрытоугольная остеотомия. Вальгусная деформация коленного сустава составила 3°, а ось голеностопного сустава изменилась до нормальных значений. Клинический и функциональный результат через 6 мес после ревизионной остеотомии: KOOS 92 балла, AOFAS 99 баллов, боль в коленном и голеностопном суставах по ВАШ — 1 см. **Заключение.** Как показал случай, важно тщательное предоперационное планирование к операции, использование дополнительных методов контроля коррекции интраоперационно. Избыточная вальгусная гиперкоррекция способствует хорошей регенерации хряща медиального компартмента, однако чрезмерно нагружает латеральный компартмент и пагубно влияет на голеностопный сустав и стопу.

**Ключевые слова:** высокая тиббиальная остеотомия; гиперкоррекция; гонартроз; ревизионная остеотомия; нестабильность коленного сустава; перелом из центра ротации остеотомии; клинический случай.

**Для цитирования:** Призов А.П., Загородний Н.В., Никитин А.А., Лазко Ф.Л., Беляк Е.А., Ахпашев А.А., Лазко М.Ф. Избыточная гиперкоррекция после высокой тиббиальной остеотомии: клинический случай. Клиническая практика. 2022;13(1):99–106. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract84475>

Поступила 01.11.2021

Принята 20.01.2022

Опубликована 01.02.2022

## EXCESSIVE HYPERCORRECTION AFTER AN OPEN WEDGE HIGH TIBIAL OSTEOTOMY: A CLINICAL CASE

© A.P. Prizov<sup>1, 2</sup>, N.V. Zagorodnii<sup>2</sup>, A.A. Nikitin<sup>1, 2</sup>, F.L. Lazko<sup>1, 2</sup>, E.A. Belyak<sup>1, 2</sup>, A.A. Akhpashev<sup>3</sup>, M.F. Lazko<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Moscow City Clinical Hospital after V.M. Buyanov, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

**Background:** Currently, there is a tendency to increasing the proportion of knee joint organ-preserving surgeries. High tibial osteotomy (HTO) has proven itself a good method for the treatment of the knee joint varus deformity in extra-articular deformity cases. The question of the perfect angle of correction, which will not significantly impair the biomechanics of the knee and adjacent joints, remains controversial, as well as the issue of preventing excessive hypercorrection as an osteotomy complication. **Clinical case description:** A clinical case of a 59-year-old patient who underwent primary and revision HTOs is analyzed in this article. The patient had a varus deformity of the left lower limb with isolated medial knee osteoarthritis. The patient's body mass index (BMI) was 28 kg/m<sup>2</sup>. The patient complained only of pain and a limited range of motion in the knee joint. According to the arthroscopy and magnetic resonance imaging (MRI) data, there was a cartilage damage classified as Outerbridge 4 stage of the medial compartment. There were no signs of a lateral compartment cartilage damage and patellofemoral joint arthritis. The varus deformity of the knee joint was 10°. The patient underwent a medial high tibial open wedge osteotomy. During the preoperative planning, topograms of the lower limb with weight bearing were used. The clinical status before the operation, according to the used scales, was as follows: Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) — 46 points, Visual Analogue Scale (VAS) — 7 cm, American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) — 92 points. 6 months after the initial surgery, the clinical status was as follows: knee joint VAS — 1 cm, ankle joint VAS — 5 cm, KOOS — 88 points, AOFAS — 63 points. During the clinical examination and according to the instrumental studies, excessive valgus hypercorrection of 11.2° was noted. Also, the tibial plafond inclination (TPI) and the talar inclination (TI) were significantly increased. 1.5 years after the primary osteotomy, a revision closed wedge osteotomy was performed. The valgus deformity of the knee joint became 3°, the axis of the ankle joint changed to the normal values. The clinical and functional results 6 months after the revision osteotomy were the following: KOOS — 92 points, AOFAS — 99 points, pain in the knee and ankle joint — 1 cm by the VAS scale. **Conclusions:** The case showed that the careful preoperative planning and the use of additional methods for monitoring the intraoperative correction were important. Excessive valgus hypercorrection promotes good regeneration of the medial compartment cartilage; however, it overloads a lateral compartment and adversely affects the ankle joint and foot.

**Keywords:** high tibial osteotomy; hypercorrection; knee osteoarthritis; revision osteotomy; instability of the knee joint; hinge fracture.

**For citation:** Prizov AP, Zagorodnii NV, Nikitin AA, Lazko FL, Belyak EA, Akhpashev AA, Lazko MF. Excessive Hypercorrection after an Open Wedge High Tibial Osteotomy: a Clinical Case. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(1):99–106. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract84475>

Submitted 01.11.2021

Revised 20.01.2022

Published 01.02.2022

### ОБОСНОВАНИЕ

Главной целью высокой тибиальной остеотомии (ВТО) является перераспределение нагрузки весом на коленный сустав с медиального на латеральный компартмент [1]. С 1961 г. совершенствуются техники остеотомий и методы предоперационного планирования с целью исключения осложнений остеотомий. К одним из редких осложнений ВТО относится избыточная гиперкоррекция варусной деформации. По данным A. Atrey

и соавт. [2], рекомендуемый диапазон коррекции при лечении варусной деформации — 2–6° вальгуса. Наиболее частым исходом после неудачной корригирующей остеотомии является эндопротезирование коленного сустава. Проблема эндопротезирования после неудачной ВТО затронута в большинстве источников мировой литературы, однако имеются редкие упоминания клинических случаев ревизионных остеотомий, связанных с гиперкоррекцией [3–6].

В целом, согласно Х. Chen и соавт. [7], десятилетняя выживаемость после ВТО до тотального эндопротезирования составляет от 79 до 97,6%, пятнадцатилетняя — 56–65,5%. По мнению авторов, таких результатов удалось достичь благодаря тщательному предоперационному планированию.

В настоящее время для предоперационного планирования наиболее часто используют методы А. Miniaci и М.В. Coventry. В зависимости от угла деформации рассчитывается размер высоты клина остеотомии, что позволяет контролировать коррекцию интраоперационно [8]. Ошибка при планировании ВТО и степени стабильности связочного аппарата коленного сустава может привести к неправильной коррекции оси конечности и ее значимому изменению в смежных суставах.

Наиболее подходящими для ВТО стоит считать молодых пациентов (от 40 до 60 лет) с индексом массы тела менее 30 кг/м<sup>2</sup>, диапазоном движений в коленном суставе не менее 100°, сгибательной контрактурой менее 5°, умеренной степенью остеоартроза медиального компартмента (менее III стадии по классификации Ahlbäck), интактным наружным отделом сустава и пателлофemorально-го сочленения, деформацией менее 15° [9, 10].

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

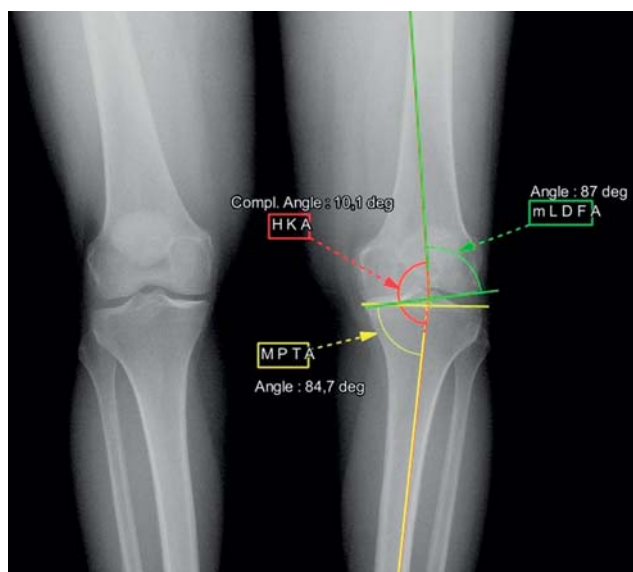
Пациентка, 59 лет, с прогрессирующей болью в коленном суставе на протяжении 2 лет.

### Физикальная диагностика

На момент первичного осмотра в 2016 г. визуально отмечалась варусная деформация левой нижней конечности. Объем сгибания в коленном суставе — более 100°, дефицит разгибания — 5°. Для оценки функции коленного и голеностопного суставов использовали шкалы оценки результатов травмы колена и остеоартрита KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score), Американского ортопедического общества стопы и голеностопного сустава AOFAS (American Orthopaedic Foot & Ankle Society) и визуально-аналоговую шкалу (ВАШ). До операции результаты по шкале KOOS составили 46 баллов, по ВАШ — 7 см, по AOFAS — 92 балла.

### Инструментальная и лабораторная диагностика

Инструментальная диагностика включала магнитно-резонансную томографию и рентгенографию нижних конечностей на протяжении с нагрузкой



**Рис. 1.** Топограмма нижних конечностей до первичной остеотомии.

**Fig. 1.** A topogram of the lower extremities before the primary osteotomy.

собственного веса тела. На первичных топограммах отмечена II стадия остеоартроза медиального компартмента коленного сустава по классификации Ahlbäck. Механическая ось нижней конечности приходилась на край медиального мыщелка большеберцовой кости левого коленного сустава, т.е. смещение механической оси было выше нормы, а значение механического угла между бедром и большеберцовой костью составляло 10° варуса (hip-knee-ankle angle, HKA) (рис. 1).

Референтное значение механического медиального проксимального большеберцового угла (medial proximal tibial angle, MPTA) составило 84,7°, механического латерального дистального бедренного угла (mechanical lateral distal femoral angle, mLDFA) — 87° (см. рис. 1). По данным магнитно-резонансной томографии повреждение хряща медиального компартмента классифицировалось как IV степень по Outerbridge (1961). Наблюдалось также комбинированное повреждение тела и заднего рога медиального мениска.

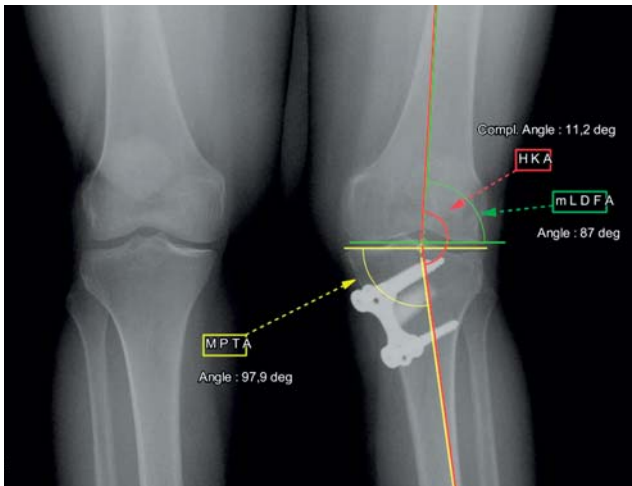
При предоперационном планировании ВТО использовали метод Miniaci, согласно которому угол коррекции деформации составил 13°.

### Динамика и исходы

Выполнена медиальная открывающая угол высокая тиббиальная остеотомия (OVBTO) с фиксацией пластиной OTIS-C-PLUS (SBM, Франция) и установкой трикальцийфосфатного блока OTIS 50

14-го размера, соответствующего  $12,63^\circ$  коррекции МРТА. При этом высота клина остеотомии составила 1,4 см, а запланированная гиперкоррекция — около  $3^\circ$  вальгуса. При остеотомии интраоперационно мы не использовали дополнительные методы контроля объема коррекции деформации.

Перед проведением ВТО выполнена артроскопия коленного сустава, в ходе которой выявлен дефект хрящевой поверхности медиального компартмента коленного сустава по типу «целующихся язв» на опорных поверхностях мыщелков бедра и большеберцовой кости размером 3,5×4 см. При помощи шейверной фрезы выполнены обработка поврежденных участков хряща и краевая резекция медиального мениска с использованием артроскопических кусачек.



**Рис. 2.** Топограмма нижних конечностей после первичной высокой тибиальной остеотомии.

**Fig. 2.** A topogram of the lower extremities after high tibial osteotomy.



**Рис. 3.** Артроскопия после первичной высокой тибиальной остеотомии.

**Fig. 3.** Arthroscopy after primary high tibial osteotomy.

Во время операции произошел перелом из центра вращения остеотомии на суставную поверхность латерального мыщелка большеберцовой кости, соответствующий типу III по классификации Takeuchi [11].

Через 6 мес после первичной остеотомии по данным топограммы в положении стоя у пациентки отмечалась выраженная вальгусная деформация нижней конечности до  $11,2^\circ$ , угол МРТА изменился с  $84,7$  до  $97,9^\circ$  (рис. 2).

При клиническом осмотре отмечалась вальгусная деформация: объем сгибания в коленном суставе составлял  $110^\circ$ , дефицит разгибания —  $2^\circ$ . Боль в коленном и голеностопном суставе по шкале ВАШ соответствовала 1 и 5 см соответственно; оценка по шкалам KOOS и AOFAS — 88 и 63 балла соответственно. Боль в голеностопном суставе левой ноги мы связывали с грубым нарушением биомеханики движений и механической нагрузки на голеностопный сустав. По данным топограмм до и после первичной операции, углы наклона суставной поверхности большеберцовой (tibial plafond inclination, TPI) и таранной (talar inclination, TI) кости значительно увеличились. TPI до операции был  $3,4^\circ$ , после операции —  $11,6^\circ$ , TI —  $0,6^\circ$  и  $12,5^\circ$  соответственно.

Спустя 1,5 года после первичной операции в связи с неудовлетворительным клиническим результатом и жалобами пациентки было принято решение о ревизионной ВТО.

При ревизии выполнена медиальная закрывающая угол высокая тибиальная остеотомия (ЗУВТО) с резекцией клина высотой 8 мм. За счет этого планировалось сохранить около  $3^\circ$  вальгусной деформации коленного сустава. Помимо остеотомии выполнена артроскопия коленного сустава (рис. 3) с забором хрящевого блока для гистологического исследования.

Во время артроскопии на опорной поверхности мыщелков бедра и большеберцовой кости выявлены участки регенерации хряща в плотную волокнистую неоформленную соединительную ткань на ~90% площади дефекта хряща, что было подтверждено гистологически.

Во время оценки связочного аппарата коленного сустава определялась недостаточность медиальной коллатеральной связки, поэтому была выполнена пластика медиальной коллатеральной связки.

Спустя 6 мес ревизионного вмешательства мы получили следующий клинический и функциональ-

ный результат: KOOS 92 балла, AOFAS 99 баллов, боль в коленном и голеностопном суставе по шкале ВАШ — 1 и 1 см соответственно. По данным топограммы определялась вальгусная деформация коленного сустава 3°, угол МРТА — 88,4° (рис. 4).

Ось голеностопного сустава была компенсирована до нормальных значений ТРП и ТІ — 4,4° и 4,8° соответственно. Визуально отсутствовала грубая деформация левой нижней конечности, объем сгибания составил до 115°, дефицита разгибания не отмечено.

На начало 2022 года пациентка имеет клиническую картину, соответствующую 6 мес после ревизионной ВТО, и не перенесла повторных вмешательств на коленном суставе.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Варусная деформация формируется за счет 3 основных компонентов: геометрических изменений оси бедра и большеберцовой кости; сужения суставной щели за счет повреждения менисков и дефектов хрящевой ткани; раскрытия латерального отдела суставной щели за счет наружной мягкотканной нестабильности коленного сустава [12].

На конечную точность коррекции влияют такие факторы, как интраоперационный перелом в зоне центра вращения остеотомии (типы I, II, III по Takeuchi), способ предоперационного планирования, недостаточность связочного аппарата коленного сустава или интраоперационный контроль коррекции с использованием компьютерной навигации.

В представленном клиническом случае при планировании не была учтена должным образом недостаточность связочного аппарата коленного сустава. На первичных топограммах видно, что суставная щель неравномерна. Увеличение высоты суставной щели с латеральной стороны свидетельствует о наружной несостоятельности связочного аппарата коленного сустава. Разница в высоте суставной щели между относительно здоровой правой и левой нижней конечностью составляла 4 мм (рис. 5).

Для правильной оценки влияния угла наклона суставных поверхностей коленного сустава (joint line convergence angle, JLCA) и оценки нестабильности связочного аппарата необходимо выполнять рентгенограмму коленного сустава в положении 45° сгибания коленного сустава по Розенбергу. Расчет величины варусной деформации

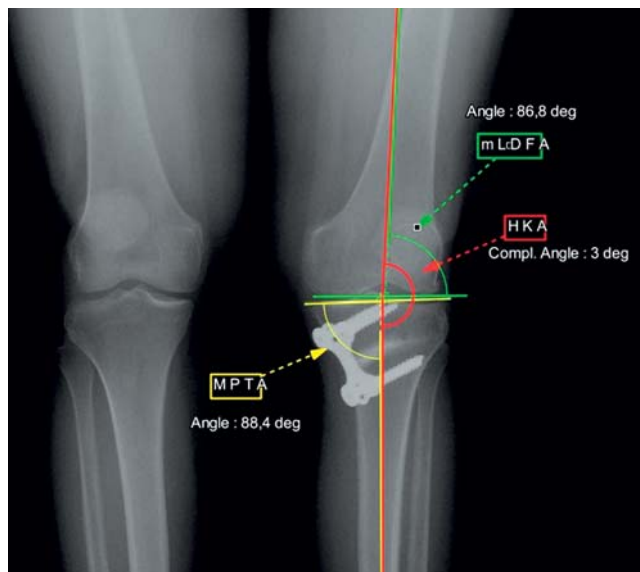


Рис. 4. Топограмма нижних конечностей после ревизионной высокой тибиальной остеотомии.

Fig. 4. A topogram of the lower extremities after revision high tibial osteotomy.

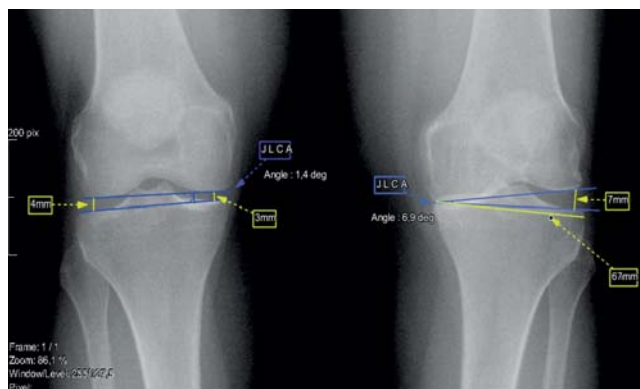


Рис. 5. Расчет степени варусной деформации за счет мягких тканей.

Fig. 5. Calculation of the varus deformation degree due to soft tissues.

ции из-за недостаточности связочного аппарата возможен с использованием следующей формулы:  $\beta = (C \cdot (\Delta S)) / TW$ , где  $\Delta S$  — разница между высотой суставной поверхности компартмента сустава в норме и патологии,  $TW$  — ширина суставной поверхности плато большеберцовой кости,  $C$  — постоянная величина, равная 76,4 [13]. В данном случае  $\Delta S = 4$ , но по данным топограммы стоя, без сгибания коленного сустава,  $TW = 67$  мм, значит,  $\beta = 4,5^\circ$ . Так как несостоятельность медиальной или латеральной коллатеральной связки оказывает значительное влияние на стабильность коленного сустава, важно учитывать величину нестабильности за счет связочного аппарата для правильной коррекции оси конечности [14]. В данном случае реальная



варусная деформация за счет геометрии кости, повреждения хряща и медиального мениска составляла порядка  $5,5^\circ$ . Значит, коррекция МРТА на  $12,6^\circ$  скорректировала бы НКА до  $8,4^\circ$  вальгусной деформации, но из-за возможной нестабильности медиальной коллатеральной связки и перелома в месте центра вращения остеотомии данная деформация увеличилась до  $11,2^\circ$  вальгуса.

По данным D.K. Lee и соавт. [15], вероятность гиперкоррекции коррелирует с величиной изменения JLCA, которая зависит от латентной медиальной нестабильности связочного аппарата колена. В нашем случае первоначально не была исследована нестабильность медиальной или латеральной коллатеральной связки с помощью стресс-рентгенограмм, не был подсчитан вальгус/варус-стресс-угол. Эти углы рассчитываются между линиями суставных поверхностей бедра и большеберцовой кости при вальгус- и варус-стресс-нагрузках на коленный сустав соответственно. J.G. Park и соавт. [16] показали, что медиальная и латеральная нестабильность связочного аппарата является предрасполагающим фактором к гиперкоррекции после ВТО, особенно если JLCA  $\geq 4^\circ$ , а вальгус-стресс-угол  $\geq 1,5^\circ$ .

Согласно данным E.M. Suero и соавт. [17], изменение оси конечности в сторону вальгуса на  $5^\circ$  не изменяет в значительной степени нагрузку на голеностопный сустав. Однако коррекции на  $10\text{--}15^\circ$  значительно уменьшают контактную нагрузку на голеностопный сустав: на 14% при  $10^\circ$  и на 17% при  $15^\circ$ . В нашем случае боль в голеностопном суставе мы связываем с перенапряжением капсульно-связочного аппарата голеностопного сустава. Необходимо подчеркнуть важность контроля оси голеностопного сустава при остеотомиях голени любого объема коррекции [18]. Возникновение болей в голеностопном суставе после ВТО связано с изменением референтных углов голеностопного сустава [19]. Помимо грубого изменения биомеханики суставов, избыточная гиперкоррекция видна невооруженным глазом, и представляет собой еще и эстетическую проблему [20].

Несмотря на избыточную гиперкоррекцию, в результате ВТО было получено перераспределение нагрузки на коленный сустав, что способствовало регенерации хрящевой ткани медиального компартмента [21]. Однако, согласно S. Tsukada и соавт. [22], у пациентов с бедренно-большеберцовым углом  $\leq 166^\circ$ , т.е. с гиперкоррекцией оси, регенерация хряща такая же, как и у лиц с коррекцией оси в пределах  $170 \pm 2^\circ$ .

По данным K. Goshima и соавт. [23], гиперкоррекция МРТА  $>95^\circ$  не влияет на конечный клинический результат за счет компенсаторных механизмов тазобедренного и голеностопного суставов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ клинического случая показал, что в предоперационном планировании ВТО по топограммам и стресс-рентгенограммам прежде всего следует оценивать степень состоятельности связочного аппарата коленного сустава. Во время операции всегда необходимо использовать дополнительные методы контроля коррекции и способы предотвращения нестабильного перелома из зоны остеотомии.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента было получено письменное согласие на публикацию соответствующей медицинской информации и всех сопровождающих изображений в статье (дата подписания 26.09.2020).

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** *А.П. Призов* — разработка дизайна исследования, написание текста статьи, коррекция и окончательная редакция; *Н.В. Загородный* — проведение гистологической части исследования, коррекция и окончательная редакция; *А.А. Никитин* — обзор и анализ публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, написание текста статьи, коррекция; *Ф.Л. Лазко* — разработка дизайна исследования, коррекция и окончательная редакция; *Е.А. Беляк* — статистическая обработка данных, транслитерация и перевод на английский язык; *А.А. Ахпашев* — разработка дизайна исследования, координация участников исследования; *М.Ф. Лазко* — обзор и анализ публикаций по теме статьи, сбор клинического материала. 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.** *A.P. Prizov* — development of the study design, article text writing, correction and final edition; *N.V. Zagorodny* — carrying out the histological part of the study, correction and final edition; *A.A. Nikitin* — review and analysis of publications on the topic of the article, collection of clinical material, writing of the article text, correction; *F.L. Lazko* — development of the study design, correction and final edition; *E.A. Belyak* — statistical data processing, transliteration

and translation into English; A.A. Akhpashev — study design development, coordination of study participants; M.F. Lazko — review and analysis of publications on the topic of the article, collection of clinical material. 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.

**Источники 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

- Peng H, Ou A, Huang X, et al. Osteotomy around the knee: the surgical treatment of osteoarthritis. *Orthopaedic Surgery*. 2021;13(5):1465–1473. doi: 10.1111/os.13021
- Atrey A, Morison Z, Tosounidis T, et al. Complications of closing wedge high tibial osteotomies for unicompartmental osteoarthritis of the knee. *Bone Joint Res*. 2012;1(9):205–209. doi: 10.1302/2046-3758.19.2000084
- Uchinou S, Yano H, Shimizu K, Masumi S. A severely overcorrected high tibial osteotomy Revision by osteotomy and a long stem component. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1996;67(2):193–194. doi: 10.3109/17453679608994671
- Watanabe K, Tsuchiya H, Matsubara H, et al. Revision high tibial osteotomy with the Taylor spatial frame for failed opening-wedge high tibial osteotomy. *J Orthop Sci*. 2008;13(2):145–149. doi: 10.1007/s00776-007-1200-8
- Tsuda E, Ishibashi Y, Sasaki K, et al. Opening-wedge osteotomy for revision of failed closing-wedge high tibial osteotomy. A case report. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86(9):2045–2049. doi: 10.2106/00004623-200409000-00027
- Nishino K, Hashimoto Y, Nishida Y, Nakamura H. Anterior cruciate ligament reconstruction with anterior closing wedge osteotomy for failed high tibial osteotomy: a case report. *Int J Surg Case Rep*. 2020;73:116–120. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.06.102
- Chen X, Yang Z, Li H, et al. Higher risk of revision in total knee arthroplasty after high tibial osteotomy: a systematic review and updated meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):153. doi: 10.1186/s12891-020-3177-9
- Головаха М.Л., Орлянский В. Планирование угла коррекции открывающейся высокой корригирующей остеотомии большеберцовой кости при гонартрозе // *Opinion Leader*. 2017. № 6. С. 62–69. [Golovakha ML, Orlyansky V. Planning the angle of correction of the opening high corrective osteotomy of the tibia in gonarthrosis. *Opinion Leader*. 2017;(6):62–69. (In Russ).]
- Sarwar S, Lu J, Marcella C, Ming-liang J. Indications and clinical outcomes of High Tibial Osteotomy: a literature review. *J Orthoped Muscular Syst*. 2019;2(1):1007.
- Gao L, Madry H, Chugaev DV, et al. Advances in modern osteotomies around the knee: Report on the Association of Sports Traumatology, Arthroscopy, Orthopaedic surgery, Rehabilitation (ASTAOR) Moscow International Osteotomy Congress 2017. *J Exp Orthop*. 2019;6(1):9. doi: 10.1186/s40634-019-0177-5
- Lee BS, Jo BK, Bin SI, et al. Hinge fractures are underestimated on plain radiographs after open wedge proximal tibial osteotomy: evaluation by computed tomography. *Am J Sports Med*. 2019;47(6):1370–1375. doi: 10.1177/0363546519836949
- Dugdale TW, Noyes FR, Styer D. Preoperative planning for high tibial osteotomy. The effect of lateral tibiofemoral separation and tibiofemoral length. *Clin Orthop Relat Res*. 1992;274:248–264.
- Pape D, Rupp S. Preoperative planning for high tibial osteotomies. *Oper Tech Orthop*. 2007;17(1):2–11. doi: 10.1053/j.oto.2006.09.007
- Ogawa H, Matsumoto K, Ogawa T, et al. Preoperative varus laxity correlates with overcorrection in medial opening wedge high tibial osteotomy. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2016;136(10):1337–1342. doi: 10.1007/s00402-016-2521-x
- Lee DK, Wang JH, Won Y, et al. Preoperative latent medial laxity and correction angle are crucial factors for overcorrection in medial open-wedge high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020;28(5):1411–1418. doi: 10.1007/s00167-019-05502-6
- Park JG, Kim JM, Lee BS, et al. Increased preoperative medial and lateral laxity is a predictor of overcorrection in open wedge high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020;28(10):3164–3172. doi: 10.1007/s00167-019-05805-8
- Suero EM, Sabbagh Y, Westphal R, et al. Effect of medial opening wedge high tibial osteotomy on intraarticular knee and ankle contact pressures. *J Orthop Res*. 2015;33(4):598–604. doi: 10.1002/jor.22793
- Jeong BO, Soohoo NF. Ankle deformity after high tibial osteotomy for correction of varus knee: a case report. *Foot Ankle Int*. 2014;35(7):725–729. doi: 10.1177/1071100714531230
- Choi GW, Yang JH, Park JH, et al. Changes in coronal alignment of the ankle joint after high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017;25(3):838–845. doi: 10.1007/s00167-015-3890-3
- Lobenhoffer PP; van Heerwaarden RJ; Staubli AE, et al. Osteotomies around the Knee. Indications-Planning-Surgical techniques using plate fixators. Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio; 2013. P. 223–232. doi: 10.1055/b-002-10327
- Призов А.П., Копылов А.А., Эпштейн А.А., и др. Лечение медиального остеоартроза коленного сустава способом высокой открытой корригирующей остеотомии большеберцовой кости // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2016. № 3 С. 71–74. [Prizov AP, Kopylov AA, Epstein AA, et al. Treatment of knee medial osteoarthritis using open corrective osteotomy of the tibia. *N.N. Priorov J Traumatol Orthoped*. 2016;(3):71–74. (In Russ).]
- Tsukada S, Wakui M. Is overcorrection preferable for repair of degenerated articular cartilage after open-wedge high tibial osteotomy? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017; 25(3):785–792. doi: 10.1007/s00167-015-3655-z
- Goshima K, Sawaguchi T, Shigemoto K, et al. Comparison of clinical and radiologic outcomes between normal and overcorrected medial proximal tibial angle groups after open-wedge high tibial osteotomy. *Arthroscopy*. 2019;35(10):2898–2908.e1. doi: 10.1016/j.arthro.2019.04.030

**ОБ АВТОРАХ**

Автор, ответственный за переписку:

**Призов Алексей Петрович**, к.м.н., доцент;  
адрес: Российская Федерация 115516,  
Москва, ул. Бакинская, д. 26;  
е-mail: aprizov@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6979-6480;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3092-9753>

Соавторы:

**Загородний Николай Васильевич**, д.м.н., профессор,  
член-корр. РАН; е-mail: zagorodniy51@mail.ru;  
eLibrary SPIN: 6889-8166

**Никитин Артем Андреевич**, аспирант;  
е-mail: ROL-NAA@yandex.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6335-1997>

**Лазко Федор Леонидович**, д.м.н., профессор;  
е-mail: fedor\_lazko@mail.ru; eLibrary SPIN: 8504-7290;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5292-7930>

**Беляк Евгений Александрович**, к.м.н., ассистент;  
е-mail: belyakevgen@mail.ru; eLibrary SPIN: 7337-1214;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2542-8308>

**Ахпасhev Александр Анатольевич**, к.м.н.;  
е-mail: akhpashev@gmail.com; eLibrary SPIN: 9965-1828;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2938-5173>

**Лазко Максим Федорович**, ассистент;  
е-mail: maxim\_lazko@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6346-824X>

**AUTHORS' INFO**

The author responsible for the correspondence:

**Aleksey P. Prizov**, MD, PhD, Assistant Professor;  
address: 26 Bakinskaya str.,  
Moscow, 115516, Russia;  
е-mail: aprizov@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6979-6480;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3092-9753>

Co-authors:

**Nikolai V. Zagorodnii**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,  
Correspondent Member of Russian Academy of Sciences;  
е-mail: zagorodniy51@mail.ru; eLibrary SPIN: 6889-8166

**Artem A. Nikitin**, MD, Graduate Student;  
е-mail: ROL-NAA@yandex.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6335-1997>

**Fedor L. Lazko**, MD, PhD, Professor;  
е-mail: fedor\_lazko@mail.ru; eLibrary SPIN: 8504-7290;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5292-7930>

**Evgeniy A. Belyak**, MD, PhD, Assistant;  
е-mail: belyakevgen@mail.ru; eLibrary SPIN: 7337-1214;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2542-8308>

**Alexander A. Akhpashev**, MD, PhD;  
е-mail: akhpashev@gmail.com; eLibrary SPIN: 9965-1828;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2938-5173>

**Maxim F. Lazko**, MD, Assistant;  
е-mail: maxim\_lazko@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6346-824X>

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ: СПОНДИЛОДИСЦИТ И ЭПИДУРИТ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19

© И.И. Устенко, Я.Б. Кушнир, А.В. Амелин, А.А. Готовчиков, Д.В. Горанчук, А.Н. Куликов

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Обоснование.** В статье анализируется редкое осложнение COVID-19 в виде спондилодисцита, в том числе с развившимся эпидуритом, у пациентов, перенесших COVID-19 с тяжелой формой пневмонии, дыхательной недостаточностью и синдромом системной воспалительной реакции.

**Описание клинического случая.** Представлены три клинических случая, в каждом из которых у пациентов имелись выраженная лихорадка, синдром системной воспалительной реакции со значимым повышением лабораторных маркеров воспаления (С-реактивный белок, лейкоцитоз, скорость оседания эритроцитов, фибриноген, прокальцитонин, ферритин), присоединение бактериальной пневмонии, выраженные нарушения гемостаза. На этом фоне, несмотря антибиотикотерапию препаратами широкого спектра, наблюдалось развитие спондилодисцита, что проявлялось острым болевым синдромом в поясничном отделе позвоночника. У одного пациента на фоне проводимой массивной антибактериальной и глюкокортикоидной терапии, ревизий гнойных очагов, оперативного лечения отмечалась значимая положительная динамика в виде купирования болевого синдрома. У другого пациента отмечалась положительная динамика на фоне консервативной антибактериальной терапии. Третий пациент с паравертебральным абсцессом на уровне развившегося спондилодисцита получал массивную антибактериальную терапию в сочетании с глюкокортикостероидами, и был прооперирован с целью декомпрессии спинного мозга. **Заключение.** Спондилодисцит и эпидурит могут быть одним из возможных осложнений COVID-19, в том числе вследствие иммуносупрессивной терапии, активно применяемой для купирования цитокинового шторма.

**Ключевые слова:** COVID-19; неврологические проявления; нервная система; спондилодисцит; эпидурит; боль в нижней части спины; «красные флаги»; клинический случай.

**Для цитирования:** Устенко И.И., Кушнир Я.Б., Амелин А.В., Готовчиков А.А., Горанчук Д.В., Куликов А.Н. Клинические случаи: спондилодисцит и эпидурит после перенесенного COVID-19. Клиническая практика. 2022;13(1):107–117. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract83531>

Поступила 22.10.2021

Принята 08.02.2022

Опубликована 26.03.2022

### ОБОСНОВАНИЕ

К настоящему моменту накоплено большое количество данных о неврологических осложнениях, развивающихся после перенесенной инфекции COVID-19. В литературе описаны случаи энцефалитов [1–3], острых энцефаломиелитов [1, 4–7] и демиелинизирующих полиневропатий (синдром Гийена-Барре) [1, 8, 9]. В данной публикации представлены клинические случаи спондилодисцита и эпидурита, развившихся на фоне синдрома системной воспалительной реакции (ССБП) при COVID-19.

Спондилодисцит — одно из редких, но грозных инфекционных заболеваний, вовлекающих в патологический процесс тела позвонков, межпозвонковые диски, а также окружающие позвоночник мягкие ткани и нервные структуры. Встречае-

мость спондилодисцита составляет 2–7% от всех случаев остеомиелита (1/100 000–1/250 000 случаев в год) и чаще выявляется у людей старше 50 лет. В последнее время отмечен рост диагностированных случаев спондилодисцита в Европе, что, предположительно, связано с улучшением методов диагностики этой патологии, а также возросшим риском ее развития на фоне неконтролируемой антибиотикотерапии, полипрагмазии, старения населения и роста числа хирургических вмешательств на позвоночнике [10, 11]. Развитию спондилодисцита, как правило, предшествует инфекция другой локализации. В публикациях упоминаются одонтогенные, легочные, кожные, внутримышечные, желудочно-кишечные, мочеполовые и иные источники инфекции. В ряде случаев

## CASE REPORTS: SPONDYLODISCITIS AND EPIDURITIS AFTER SUFFERING COVID-19

© I.I. Ustenko, Ya.B. Kushnir, A.V. Amelin, A.A. Gotovchikov, D.V. Goranchuk, A.N. Kulikov

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

**Background:** The study analyzes a possible rare complication of COVID-19 in the form of spondylodiscitis, including that followed by epiduritis, in patients who survived COVID-19 characterized by severe pneumonia, respiratory failure and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). **Clinical case description:** Three clinical cases of patients are presented, each of whom had high fever, SIRS with a significant increase in the laboratory markers of inflammation (C-reactive protein (CRP), leukocytosis, erythrocyte sedimentation rate (ESR), fibrinogen, procalcitonin, ferritin), bacterial pneumonia, and severe hemostasis disorders. Despite an antibiotic therapy with broad-spectrum drugs, the development of spondylodiscitis was observed, manifested as acute pain syndrome in the lumbar spine. In the first patient, against the background of a massive antibacterial therapy, revisions of purulent foci, therapy with glucocorticosteroids (GCS), and a surgical treatment, there was significant positive dynamics in the form of the pain syndrome relief. The second patient showed positive dynamics against the background of a conservative antibacterial therapy. The third patient, with a paravertebral abscess at the level of developed spondylodiscitis, received a massive antibiotic therapy combined with GCS, and was operated for the spinal cord decompression. **Conclusion:** Spondylodiscitis and epiduritis may be possible complications of COVID-19, including those resulting from the immunosuppressive therapy, which is actively used to stop the cytokine storm.

**Keywords:** COVID-19; neurologic diseases; nervous system; spondylodiscite; epidural abscess; low back pain; "red flags"; case report.

**For citation:** Ustenko II, Kushnir YaB, Amelin AV, Gotovchikov AA, Goranchuk DV, Kulikov AN. Case Reports: Spondylodiscitis and Epiduritis After Suffering COVID-19. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(1): 107–117. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract83531>

Submitted 22.10.2021

Revised 08.02.2022

Published 26.03.2022

у пациентов обнаруживается инфекционный эндокардит [11–13]. В 90% случаев гематогенный путь инфицирования рассматривается как основной, в 75% случаев возбудителями являются представители грамположительной флоры, в частности *Staphylococcus aureus*. В последнее время отмечается рост случаев инфицирования метициллинрезистентным *S. aureus* (MRSA) [10]. Реже причиной спондилодисцита является грамотрицательная флора (*Escherichia coli*) из желудочно-кишечного или мочеполового тракта [10, 12]. В 1–10% случаев, по данным различных источников, спондилодисцит возникает из-за грибковой инфекции, в частности грибов рода *Candida* [10, 11, 14–16].

Клиническая картина спондилодисцита на ранних этапах развития может быть неспецифична и нередко напоминает скелетно-мышечную боль вследствие дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночнике, что нередко затрудняет диагностику, особенно в старшей возрастной группе пациентов [11, 13]. Однако наличие очагов инфекции, лихорадка, сепсис, иммунодефицит, лабора-

торные показатели воспаления должны вызвать сомнения у врача в отношении «неспецифичности» процесса в позвоночнике. Оптимальным методом диагностики спондилодисцита является магнитно-резонансная томография (МРТ) [10, 12, 13].

Мы не обнаружили в доступных для изучения научных публикациях сообщений о спондилодисцитах, развившихся на фоне COVID-19 или после недавно перенесенной новой коронавирусной инфекции, и представляем несколько собственных клинических наблюдений.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

В данном клиническом разборе мы хотим представить три клинических случая развития спондилодисцита у пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме [17]. Наличие спондилодисцита было подтверждено данными МРТ. У всех пациентов имелся ССВР, сочетающий  $\geq 2$  из следующих проявлений [18]:

- лихорадка  $>38^{\circ}\text{C}$  или  $<36^{\circ}\text{C}$ ;
- частота сердечных сокращений  $>90$  уд/мин;

- частота дыхания  $>20$  уд/мин или гипервентиляция ( $\text{PaCO}_2 \leq 32$  мм рт.ст.);
- число лейкоцитов в крови  $>12 \times 10^9/\text{л}$  или  $<4 \times 10^9/\text{л}$ , или незрелых форм  $>10\%$ .

У всех пациентов имелись также некоторые из «красных флагов» боли в нижней части спины [19]:

- возраст старше 50 лет;
- боль, не связанная с движением, сохраняющая прежнюю интенсивность ночью, нарастающая с течением времени;
- устойчивая лихорадка;
- длительный прием глюкокортикостероидов (ГКС);
- общее тяжелое состояние больного.

### Клинический случай 1

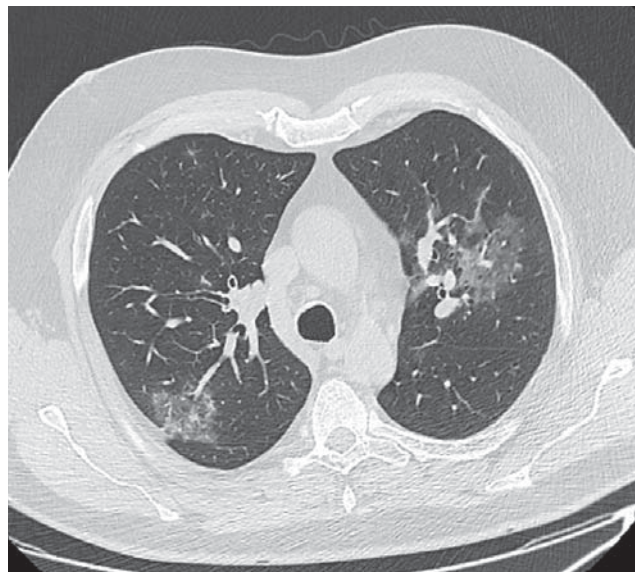
#### О пациенте

Пациент В., 58 лет; доставлен в инфекционное отделение с жалобами на одышку, лихорадку до  $37\text{--}38^\circ\text{C}$  в течение 15 дней.

#### Физикальная диагностика, лечение

Данные компьютерной томографии (КТ) свидетельствовали о пневмонии второй степени тяжести (рис. 1). Результаты теста на COVID-19 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) были положительными. Сопутствующие заболевания представлены гипертонической болезнью (ГБ), тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) от 2019 года и стенозом позвоночного канала на уровне L5–S1 (рис. 2).

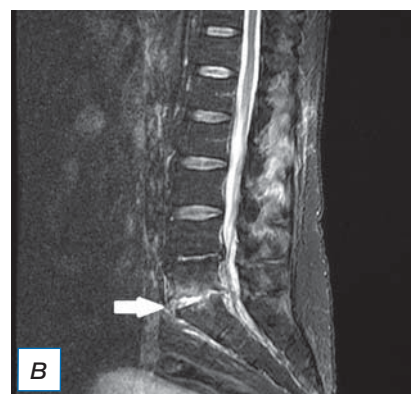
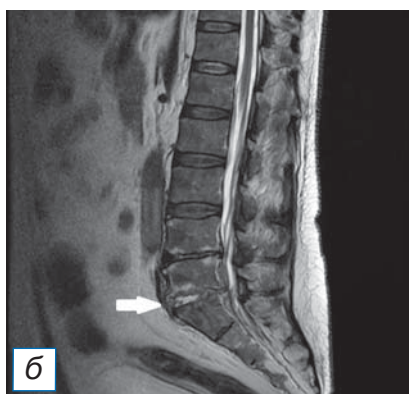
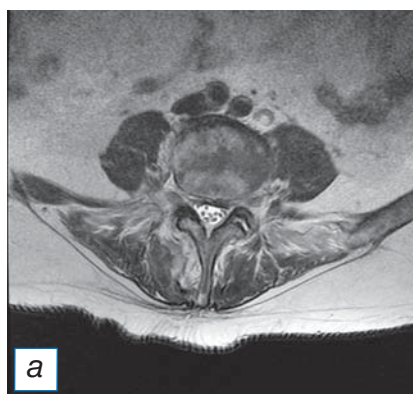
За время госпитализации пациент, согласно протоколу лечения этой инфекции, получал оральные антикоагулянты, цефтриаксон и ГКС [17]. На 16-е сут с момента пребывания пациента в инфек-



**Рис. 1.** Пациент В., 58 лет: компьютерная томограмма органов грудной клетки свидетельствует о пневмонии средней степени тяжести (КТ-2).

**Fig. 1.** Patient V., 58 years old: computed tomography of the chest organs indicates moderate pneumonia (CT-2).

ционном стационаре возникла выраженная боль в пояснице и ягодичной области справа. Появление болевого синдрома связали с кожно-мышечной гематомой, выявленной в этой области и возникшей как нетяжелое геморрагическое осложнение антикоагулянтной терапии. В дальнейшем пациент был выписан в удовлетворительном состоянии из инфекционного отделения и находился дома с 16-й по 30-й день болезни; за медицинской помощью не обращался. В это время для лечения болевого синдрома пациент принимал нестероидные противовоспалительные препараты, однако



**Рис. 2.** Тот же пациент: магнитно-резонансная томограмма поясничного отдела позвоночника: а — аксиальный срез в режиме T2-FLAIR на уровне L5–S1; б — сагиттальный срез позвоночного столба в режиме T2-FLAIR; в — сагиттальный срез позвоночного столба в режиме STIR. Стрелками (б, в) указан очаг спондилита.

**Fig. 2.** The same patient: magnetic resonance imaging of the lumbar spine: а — axial slice in T2-FLAIR mode at the L5–S1 level; б — sagittal slice of the spinal column in T2-FLAIR mode; в — sagittal slice of the spinal column in STIR mode. Arrows (б, в) indicate the focus of spondylodiscitis.

клинически выраженного анальгетического эффекта не отмечал.

На 30-й день болезни у больного спонтанно возникли умеренные диффузные мышечные боли в дистальных отделах обеих ног, без клинических признаков венозного тромбоза. Еще через двое суток из-за значительного нарастания интенсивности боли в мышцах ног пациент не смог ходить и отметил появление мышечной слабости. Выполненная в это время МРТ шейного, грудного, пояснично-крестцового отделов позвоночника выявила признаки эпидурита на уровне L5–S1 позвонков и спондилодисцита в сегментах C5–C6, L5–S1, на фоне дегенеративных изменений шейного, пояснично-крестцового отделов позвоночника. В анализах крови регистрировались нейтрофильный лейкоцитоз, анемия легкой степени, значимое повышение С-реактивного белка (СРБ) (табл. 1), при этом жалобы на болезненность в шейном отделе позвоночника у пациента отсутствовали.

На 34-й день заболевания COVID-19 с жалобами на слабость и боль в ногах, дорсалгию пациент был госпитализирован в неврологическое отделение. При осмотре выявлены лихорадка до 38°C, преимущественно проксимальный периферический тетрапарез, симметричные нарушения

поверхностной и глубокой чувствительности в дистальных отделах верхних и нижних конечностей по типу перчаток и носков.

#### **Динамика, осложнения**

По совокупности результатов клинического и инструментального обследования пациент в срочном порядке осмотрен нейрохирургом для определения показаний к хирургическому лечению эпидурита и спондилодисцита. Поиск возможного источника инфекции с помощью КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза выявил множественные жидкостные образования с участками пониженной плотности во всех группах мышц малого таза. Эти данные в совокупности с нарастающим уровнем СРБ и лейкоцитозом, сохраняющейся лихорадкой, интоксикацией, ухудшением общего состояния пациента, а также обильным ростом *S. aureus*, выявленным при посеве крови и биологического материала из очагов воспаления в мышцах, позволили диагностировать ССБП, вероятный сепсис. Начата антибактериальная терапия ванкомицином, проведено оперативное вмешательство с санацией очагов гнойного воспаления в мышцах. В послеоперационном периоде пациент получал меропенем и цефтриаксон с положительной динамикой неврологи-

Таблица 1 / Table 1

**Клинико-демографические, лабораторные, инструментальные данные пациентов со спондилодисцитом на фоне COVID-19 /  
Clinical, demographic, laboratory and instrumental data of patients with spondylodiscitis on the background of COVID-19**

Клинический случай	1	2	3	
Возраст/Пол	58/M	69/M	75/M	
Спондилодисцит (уровень поражения позвоночника)	C5–C6 L5–S1	L4–L5	L1–L5	
Эпидурит (уровень поражения позвоночника)	L5–S1	Нет	L1–L5	
Объем поражения легких (КТ) в связи с COVID-19 <sup>1</sup>	КТ-2	КТ-3	КТ-2	
Время*, дней	16	39	22	
Лабораторные результаты (норма, N)	СРБ (0,10–8,20 мг/л)	267	308	160
	Лейкоцитоз (4,00–8,80×10 <sup>9</sup> /л)	28,34	21,07	10
	СОЭ (1–10 мм/ч)	70	66	65
	Фибриноген (2–4 г/л)	8,37	11,12	6,5
	Прокальцитонин (0–0,249 мкг/л)	0,6751	0,3267	9,928
	Ферритин (23,9–336,0 мкг/л)	1500	1263	659

Таблица 1 Окончание / End of Table 1

Клинический случай		1	2	3
IgG к COVID-19 в сыворотке		23,0	20,0	19,0
Выявленные синдромы	Болевой в спине**	+/20	+/14	+/21
	Лихорадка	+	+	+
Терапия COVID-19 <sup>2</sup>		АК ГКС Цефтриаксон	АК Плазма*** Меропенем Линезолид	АК Плазма Тоцилизумаб Меропенем Линезолид
Сопутствующий диагноз		ГБ ТЭЛА Стеноз позвоночного канала на уровне ПОП	ГБ Атеросклероз ТЭЛА Ишемический ОНМК Язва желудка Стеноз позвоночного канала на уровне ПОП	БП ГБ ФП Ишемический ОНМК Стеноз позвоночного канала на уровне ПОП
Выявленные возбудители	Кровь	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermalis</i> <i>S. aureus</i>	<i>Coagulase negative staphylococci</i>
	Нагноившаяся гематома	<i>S. aureus</i>	Не производился	Не производился
	Моча	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>ssp. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus spp.</i> <i>Candida spp.</i>	<i>Candida spp.</i> <i>C. albicans</i>
	Очаг спондилодисцита (операционный материал)	Не обнаружено	Не производился	Не обнаружено
	Мокрота	Не производился	<i>Acinetobacter spp.</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>ssp. pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Терапия спондилодисцита		Меропенем Ванкомицин Цефтриаксон Оперативное лечение	Меропенем Цефтриаксон	Меропенем Ванкомицин Цефтриаксон Оперативное лечение
Эффект от терапии / Болевой синдром в спине при выписке**		+/10	+/7	-/19

**Примечание.** \* Период времени от положительной реакции ПЦР на COVID-19 до дебюта клинической симптоматики спондилодисцита; \*\* оценка выраженности болевого синдрома по шкале Ролланда–Морриса на момент дебюта клинической симптоматики спондилодисцита; \*\*\* плазма с антителами к COVID-19. <sup>1</sup> Объем поражения легких по данным КТ; <sup>2</sup> терапия COVID-19, включая специфическую терапию, терапию бактериальных осложнений, профилактику тромботических осложнений. ПЦР — полимеразная цепная реакция; КТ — компьютерная томография; СРБ — С-реактивный белок; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ГКС — глюкокортикостероиды; АК — антикоагулянты; ГБ — гипертоническая болезнь; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ПОП — поясничный отдел позвоночника; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; БП — болезнь Паркинсона; ФП — фибрилляция предсердий.

**Note:** \* The time period from positive PCR for COVID-19 to the onset of clinical symptoms of spondylodiscitis; \*\* Assessment of the severity of pain syndrome on the Rolland–Morris scale at the time of the debut of the clinical symptoms of spondylodiscitis; \*\*\* Plasma with antibodies to COVID19. <sup>1</sup> The volume of lung damage according to computed tomography; <sup>2</sup> COVID19 therapy, including specific therapy, therapy of bacterial complications, prevention of thrombotic complications. ПЦР — polymerase chain reaction; КТ — computed tomography; СРБ — C-reactive protein; СОЭ — erythrocyte sedimentation rate; ГКС — glucocorticosteroids; АК — anticoagulants; ГБ — hypertension disease; ТЭЛА — pulmonary embolism; ПОП — lumbar spine; ОНМК — acute cerebrovascular accident; БП — Parkinson's disease; ФП — fibrillation atria.

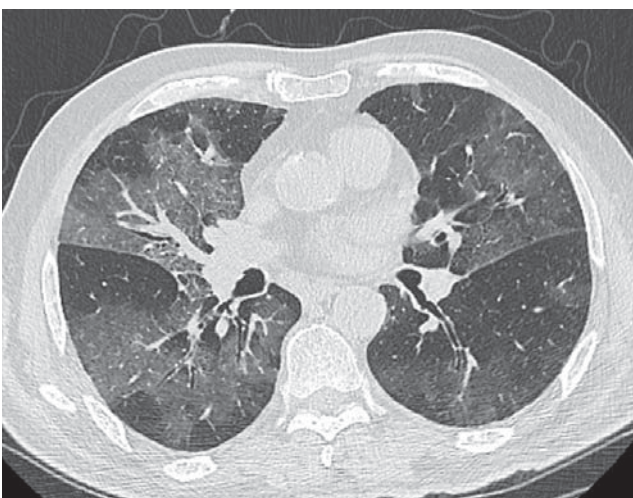


ческого статуса в виде нарастания мышечной силы, регресса чувствительных нарушений, уменьшения боли, лихорадки. Пациент смог самостоятельно передвигаться. Однако через 12 сут у пациента остро возникли интенсивная боль в пояснице и лихорадка. Выполненная повторно МРТ выявила расширение зоны воспалительных изменений и отека в переднем эпидуральном пространстве (эпидурит) на уровне L5–S1 межпозвонкового диска, в связи с чем были проведены санация и дренирование очага спондилодисцита. Предполагаемый гнойный характер поражения диска не подтвердился. Обнаружены признаки асептического воспаления ткани диска и отсутствие роста микроорганизмов при посеве биоматериала. Включение в схему лечения дексаметазона в дозе 12 мг/сут со снижением по 4 мг 1 раз в 5 дней в течение 15 дней позволило значительно улучшить клиническую ситуацию.

### Исходы и прогноз

Таким образом, комплексное хирургическое и консервативное лечение с использованием антибиотиков и глюкокортикоидов позволили добиться значительного прогресса в лечении спондилодисцита и абсцессов паравертебральных мышц.

Через 2,5 мес с момента диагностики COVID-19 пациент был выписан под амбулаторное наблюдение в удовлетворительном состоянии, с незначительным болевым синдромом, самостоятельно передвигающийся и минимально нуждающийся в посторонней помощи.



**Рис. 3.** Пациент Д., 69 лет: компьютерная томограмма органов грудной клетки свидетельствует о тяжелой степени пневмонии (КТ-3).

**Fig. 3.** Patient D., 69 years old: computed tomography of the chest organs indicates a severe degree of pneumonia (CT-3).

## Клинический случай 2

### О пациенте

Пациент Д., 69 лет; госпитализирован в инфекционное отделение с положительным результатом ПЦР-теста на COVID-19, выраженной анемией, дыхательной недостаточностью, острой задержкой мочи.

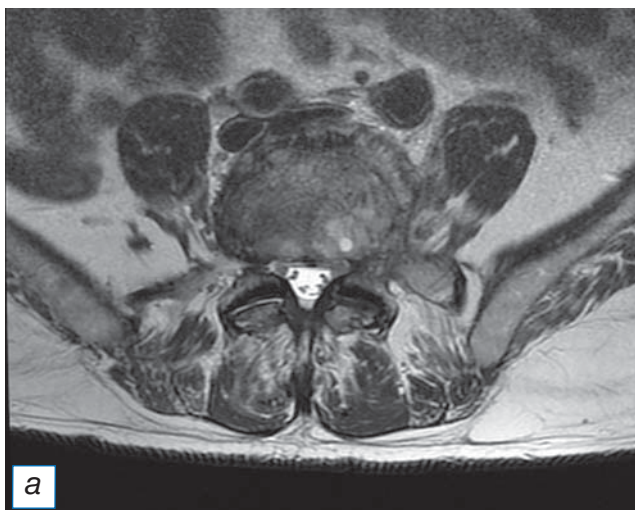
### Физикальная диагностика, лечение

По данным КТ легких выявлена пневмония тяжелой степени (рис. 3). Пациент страдал распространенным атеросклерозом, ГБ, ТЭЛА от 2020 года; перенес острое нарушение мозгового кровообращения неизвестной давности, неуточненного подтипа; верифицированы также стеноз позвоночного канала на уровне L4–L5, язвенная болезнь, язва желудка от 2019 года. Через 6 дней пребывания в инфекционном стационаре в связи с нарастанием симптомов дыхательной недостаточности и тяжелыми признаками ССВР пациент был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где находился на искусственной вентиляции легких и получал ГКС, антибиотики, антикоагулянты (см. табл. 1); ему произведено переливание эритроцитарной массы. Бактериологическое исследование крови выявило рост *S. aureus*.

Через 2 нед на фоне улучшения течения COVID-19, регресса лихорадки и дыхательной недостаточности пациент Д. переведен в неврологическое отделение в связи с возникшими жалобами на слабость в ногах. В неврологическом статусе выявлены нижний проксимальный парапарез до 4 баллов, двустороннее отсутствие ахилловых рефлексов, радикулопатия L5 слева с сенсорными расстройствами и парезом до 4 баллов разгибателя большого пальца. При КТ органов грудной клетки, выполненной в связи с нарастанием дыхательной недостаточности и лихорадкой, выявлена бактериальная пневмония. В анализах крови — выраженный лейкоцитоз и стойкое увеличение СРБ при нормальном уровне прокальцитонина, что в совокупности с другими признаками было расценено как ССВР (см. табл. 1).

### Динамика, осложнения

На 25-й день течения COVID-19 у пациента появилась умеренная боль в поясничной области, которая была расценена как проявление неспецифической скелетно-мышечной боли спондилогенного происхождения. Через несколько дней боль в пояснице внезапно приобрела очень интенсивный ха-



**Рис. 4.** Тот же пациент: магнитно-резонансная томограмма поясничного отдела позвоночника: а — аксиальный срез в режиме T2-FLAIR на уровне L4–L5; б — сагиттальный срез позвоночного столба в режиме T2-FLAIR. Стрелкой (б) указан очаг спондилодисцита.

**Fig. 4.** The same patient: magnetic resonance imaging of the lumbar spine: а — axial slice in T2-FLAIR mode at the L4–L5 level; б — sagittal slice of the spinal column in T2-FLAIR mode. The arrow (б) indicates the focus of spondylodiscitis.

ракти, что стало поводом для повторного выполнения МРТ поясничного отдела позвоночника, где были выявлены признаки выраженных воспалительных изменений диска L4–L5 по типу спондилодисцита и отек паравертебральных мягких тканей (рис. 4). После консультации пациента нейрохирургом была назначена антибактериальная терапия (см. табл. 1) с хорошим клиническим результатом.

#### **Исходы и прогноз**

К концу второго месяца течения COVID-19 в результате проведенных терапевтических мероприятий у пациента отмечалось уменьшение выраженности болевого синдрома в пояснице и восстановление мышечной силы в ногах, позволивших пациенту приступить к дальнейшей реабилитации.

#### **Клинический случай 3**

##### **О пациенте**

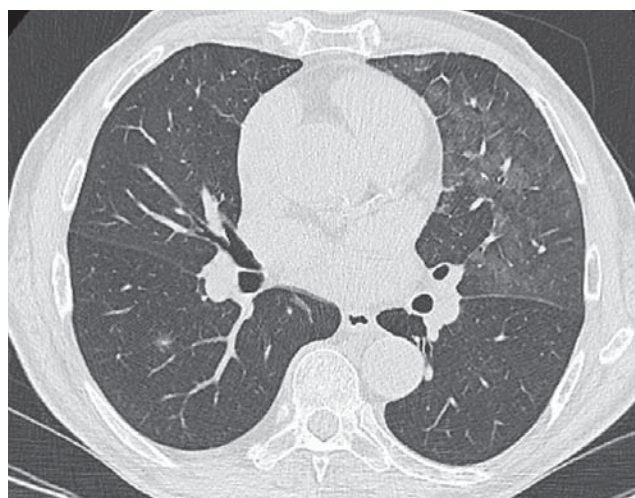
Пациент Л., 75 лет, с положительным результатом ПЦР на COVID-19 и клинической картиной тяжелой дыхательной недостаточности был госпитализирован в инфекционное отделение.

##### **Физикальная диагностика, лечение**

Степень специфических изменений в легких, по радиологическим данным, оценивалась как КТ-2 (см. табл. 1; рис. 5). Течение инфекции было отягощено сопутствующей болезнью Паркинсона, гипертонической болезнью, фибрилляцией пред-

сердий, перенесенным ишемическим инсультом от 2020 года, протяженным стенозом позвоночного канала на уровне L1–L5. За время пребывания в инфекционном отделении пациент получал терапию ГКС, тоцилизумабом, антибактериальную терапию меропенемом, линезолидом. Проводилось переливание плазмы крови с антителами к COVID-19.

К 12-му дню заболевания, после завершения лечения коронавирусной инфекции, пациент был переведен в неврологическое отделение в связи с ухудшением течения болезни Паркинсона. При



**Рис. 5.** Пациент Л., 75 лет: компьютерная томограмма органов грудной клетки свидетельствует о пневмонии средней степени тяжести (КТ-2).

**Fig. 5.** Patient L., 75 years old: computed tomography of the chest organs indicates moderate pneumonia (CT-2).

переводе состояние пациента оценивалось как средней тяжести, имелась лихорадка до 38°C. По данным анализа крови у пациента отмечались признаки ССВР, повышение СРБ, а также значимо повышенный уровень прокальцитонина, что вместе с другими клиническими проявлениями соответствовало клинической картине сепсиса (см. табл. 1). В неврологическом статусе, помимо экстрапиримидной симптоматики, выявлялись нижний периферический парапарез со снижением мышечной силы до 3–4 баллов и болевой синдром в поясничном отделе позвоночника.

### **Динамика, осложнения**

Принимая во внимание наличие сепсиса и жалоб на болевой синдром в области поясницы, выполнено МРТ поясничного отдела позвоночника, по результатам которой был выявлен паравerteбральный абсцесс на уровне L1–L2 позвонков. При посеве отделяемого бронхов, выполненном в связи с сохраняющейся пневмонией, выявлен рост грибов рода *Candida*. В связи с открывшимися новыми обстоятельствами проведена коррекция антибактериальной и противогрибковой терапии (см. табл. 1).

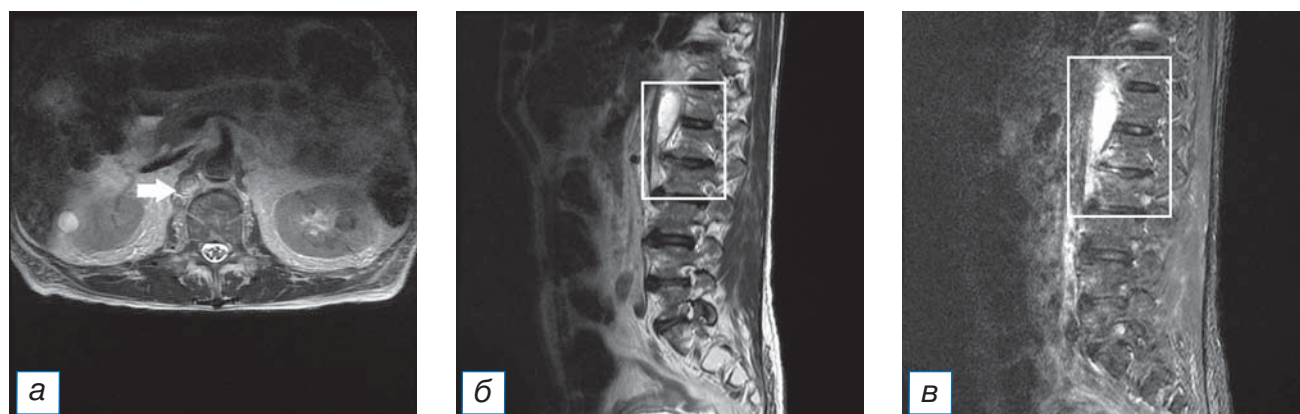
Несмотря на проводимое лечение, через 10 дней у пациента развился острый болевой синдром в поясничной области, в связи с чем повторно выполнена МРТ: на фоне сохраняющегося абсцесса выявлены признаки спондилодисцита на уровне L2–L3 (рис. 6). С учетом полученных данных было принято решение об очередном изменении анти-

бактериальной терапии, направленной на лечение спондилодисцита.

Через 1,5 мес течения COVID-19, несмотря на проводимую терапию, состояние пациента ухудшалось. По данным повторно выполненной МРТ отмечалась отрицательная динамика в виде распространения спондилодисцита до уровня L5 позвонка с развитием эпидурита. После консультации с нейрохирургами было принято решение об оперативном лечении. Как и в первом клиническом случае, изменения в межпозвоночном диске имели признаки асептического воспаления, и при посеве удаленного во время операции биологического материала не было выявлено роста микроорганизмов. При гистологическом исследовании удаленных тканей диска и позвонка выявлены фокальный некроз костных балок, участки дистрофических изменений и разрастания грануляций с фокусами интенсивной лейкоцитарной инфильтрации.

### **Исходы и прогноз**

К сожалению, использованные нами современные хирургические и консервативные методы лечения спондилодисцита не позволили добиться значительного улучшения неврологической симптоматики в данном клиническом случае. У пациента сохранились нижний парапарез прежней выраженности и болевой синдром, требующий постоянной анальгетической терапии. Боль в пояснице и ногах, парапарез значительно ограничивают возможности пациента к самостоятельному передвижению.



**Рис. 6.** Тот же пациент: магнитно-резонансная томограмма поясничного отдела позвоночника: а — аксиальный срез в режиме T2-FLAIR на уровне L2–L3; б — сагиттальный срез позвоночного столба в режиме T2-FLAIR; в — сагиттальный срез позвоночного столба в режиме STIR. Стрелкой указан абсцесс (а); контурами выделены абсцесс (б) и очаг спондилодисцита (в).

**Fig. 6.** The same patient: magnetic resonance imaging of the lumbar spine: а — axial slice in T2-FLAIR mode at the L2–L3 level; б — sagittal slice of the spinal column in T2-FLAIR mode; в — sagittal slice of the spinal column in STIR mode. Arrow indicates an abscess (а); abscess (б) and the spondylodiscitis (в) focus is outlined.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из трех представленных клинических случаев, у всех пациентов развитие спондилодисцита происходило на фоне ССБР, возникшего как осложнение COVID-19. В отношении наиболее старшего в возрастной категории пациента Л., у которого на фоне терапии блокаторами ИЛ-6 сохранялась выраженная неврологическая симптоматика, нельзя исключить факт того, что инфекционные осложнения были ассоциированы в том числе с терапией тоцилизумабом. В публикациях имеются данные о значимом повышении риска инфекционно-септических осложнений при терапии тоцилизумабом, в том числе при терапии препаратом в рамках лечения COVID-19 [17, 20, 21].

Во всех трех случаях имелись «красные флаги» болевого синдрома нижней части спины, при этом неврологическая симптоматика развивалась вторично на фоне проведения регламентированного лечения коронавирусной инфекции и ее осложнений [17]. Все пациенты были мужчинами среднего и пожилого возраста, которые до болезни вели малоподвижный образ жизни и затем длительное время находились в состоянии вынужденной иммобилизации. Обращает на себя внимание тот факт, что во всех трех случаях спондилодисцит возникал в месте стеноза позвоночного канала, который являлся сопутствующей патологией у всех трех пациентов.

Неожиданными в наших двух случаях стали данные об асептическом характере воспаления в очаге спондилодисцита, несмотря на наличие паравертебральных гнойных очагов. В большинстве изученных нами публикаций воспаление в диске носило гнойный характер [10, 12, 13], за одним исключением [22]. Наличие у наших пациентов сепсиса и паравертебральных очагов гнойного воспаления, а также традиционные представления о гематогенном распространении инфекции в межпозвоночный диск заставляют задуматься об исключительности данного механизма развития спондилодисцита при сопутствующей местной и системной бактериальной инфекции и возможности повреждения диска при вирусной инфекции COVID-19 другим механизмом. Тем не менее нельзя исключить тот факт, что пациентам предварительно проводилась длительная антибактериальная терапия, что в свою очередь могло повлиять на отрицательные результаты посевов интраоперационного материала. В таком случае механизм развития спондилодисцита представляется более классическим, т.е. возникшим

непосредственно вследствие ССБР, а не COVID-19. Нельзя также достоверно судить и том, что непосредственно коронавирусная инфекция послужила причиной спондилодисцита, так как не проводилось ПЦР-тестирования интраоперационного материала для выявления РНК SARS-CoV-2.

Безусловно, изучение данного вопроса предполагает выявление и анализ значительного числа клинических случаев спондилодисцита при новой коронавирусной инфекции и их сравнение с другими вариантами развития этого грозного воспалительного процесса в позвоночнике. Целью нашей публикации было привлечение внимания инфекционистов, неврологов, нейрохирургов и других заинтересованных специалистов к проблеме диагностики и лечения спондилодисцита как возможного осложнения COVID-19.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спондилодисцит является грозным, трудно диагностируемым и плохо поддающимся лечению осложнением не только бактериальной, но и, судя по всему, коронавирусной инфекции. Вероятными предпосылками для развития спондилодисцита являются тяжелое течение новой коронавирусной инфекции, значительные и длительные ограничения движения в позвоночнике, связанные с длительным и иногда вынужденным пребыванием в постели, стеноз позвоночного канала и другие дегенеративные изменения в позвонках и дисках, а также пожилой возраст пациентов.

Авторы обращают внимание на необходимость ранней диагностики спондилодисцита у пациентов с COVID-19 и назначения патогенетически обоснованной противовоспалительной и антибактериальной терапии.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая в журнале «Клиническая практика»: дата подписания документа пациентом В. — 05.12.2020; пациентом Д. — 30.12.2020; пациентом Л. — 19.01.2021.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Я.Б. Кушнир, И.И. Устенко — концепция исследования, подготовка черновика рукописи; Д.В. Горанчук, А.А. Готовчиков, А.Н. Куликов — проведение исследования; А.В. Амелин — доработка и редактирование рукописи.

**Author contribution.** Ya.B. Kushnir, I.I. Ustenko — creation of a research concept, preparation of a draft article; D.V. Goranchuk, A.A. Gotovchikov, A.N. Kullikov — conducting research; A.V. Amelin — revision and editing of the article.

**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. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767–783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
2. Moriguchi T, Harii N, Goto J. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55–58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
3. Wong PF, Craik S, Newman P. Lessons of the month 1: a case of rhombencephalitis as a rare complication of acute COVID-19 infection. *Clin Med (Lond).* 2020;20(3):293–294. doi: 10.7861/clinmed.2020-0182
4. Pilotto A, Odolini S, Stefano Masciocchi S. Steroid-responsive encephalitis in Coronavirus disease 2019. *Ann Neurol.* 2020;88(2):423–427. doi: 10.1002/ana.25783
5. Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav Immun.* 2020;87:33. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.024
6. Zanin L, Saraceno G, Panciani PP. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir (Wien).* 2020;162(7):1491–1494. doi: 10.1007/s00701-020-04374-x
7. Zhang T, Rodricks MB, Hirsh E. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis: a case report. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.04.16.20068148
8. Zhao H, Shen D, Zhou H. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020;19(5):383–384. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5
9. Camdessanche JP, Morel J, Pozzetto B, et al. COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. *Rev Neurol (Paris).* 2020;176(6):516–518. doi: 10.1016/j.neurol.2020.04.003
10. Pektova AS, Zhelyazkov CB, Kitov BD. Spontaneous spondylodiscitis — epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment. *Folia Med.* 2017;59(3):254–260. doi: 10.1515/folmed-2017-0024
11. Кубраков К.М., Мигунова В.А. Спондилиты: современные подходы к диагностике и лечению // *Вестник ВГМУ.* 2018. Т. 17, № 1. С. 14–22. [Kubraikov KM, Migunova VA. Spondylodiscitis: modern approaches to diagnosis and treatment. *Bulletin of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.* 2018;17(1):14–22. (In Russ.)] doi: 10.22263/2312-4156.2018.1.14
12. Яриков А.В., Фраерман А.П., Перльмуттер О.А., и др. Неспецифические гнойно-воспалительные поражения позвоночника: спондилит, эпидурит // *Неотложная медицинская помощь.* 2019. Т. 8, № 2. С. 175–185. [Yarikov AV, Fraerman AP, Perlmutter OA, et al. Nonspecific purulent-inflammatory lesions of the spine: spondylodiscitis, epiduritis. *Emergency Medical Care.* 2019;8(2):175–185. (In Russ.)] doi: 10.23934/2223-9022-2019-8-2-175-185
13. Mavrogenis AF, Megaloikonomos PD, Igoumenou VG, et al. Spondylodiscitis revisited. *EFORT Open Rev.* 2017;2(11):447–461. doi: 10.1302/2058-5241.2.160062
14. El Khoury C, Younes P, Hallit R, et al. Candida glabrata spondylodiscitis: a case report. *J Infect Dev Ctries.* 2018;12(2):32S. doi: 10.3855/jidc.10062
15. Gagliano M, Marchiani C, Bandini G, et al. A rare case of Candida glabrata spondylodiscitis: case report and literature review. *Int J Infect Dis.* 2018;68:31–35. doi: 10.1016/j.ijid.2018.01.003
16. Relvas-Silva M, Pinho AR, Vital L, et al. A rare case of Candida glabrata spondylodiscitis: case report and literature review. Azole-resistant Candida albicans spondylodiscitis after bariatric surgery: a case report. *JBS Case Connect.* 2020;10(3):e1900618. doi: 10.2106/JBJS.CC.19.00618
17. Временные клинические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). [Temporary clinical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 10 (08.02.2021). (In Russ.)]
18. Руднов В.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2016. Т. 13, № 5. С. 88–94. [Rudnov VA. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of severe sepsis and septic shock in medical and preventive organizations of St. Petersburg. *Bulletin Anesthesiology Resuscitation.* 2016;13(5):88–94. (In Russ.)] doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-5-88-94
19. Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации. Клинические рекомендации. Хроническая боль в спине (Приняты на IV Конгрессе врачей первичного звена здравоохранения Юга России, IX Конференции врачей общей практики (семейных врачей) Юга России 7 ноября 2014 г., Ростов-на-Дону. Москва–Санкт-Петербург–Ростов-на-Дону, 2014. 20 с. [Association of General Practitioners (Family Doctors) Of the Russian Federation. Clinical recommendations. Chronic back pain (Adopted at the IV Congress of Primary Care Physicians of the South of Russia, IX Conference of General Practitioners (Family Doctors) The South of Russia on November 7, 2014, Rostov-on-Don. Moscow–Saint Petersburg–Rostov-on-Don; 2014. 20 p. (In Russ.)]
20. Kimmig LM, Wu D, Gold M, et al. IL-6 inhibition in critically ill COVID-19 patients is associated with increased secondary infections. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.05.15.20103531
21. Guillamet V, Kulkarni C, Montes K, et al. Interleukin-6 trajectory and secondary infections in mechanically ventilated patients with coronavirus disease 2019 acute respiratory distress syndrome treated with interleukin-6 receptor blocker, et al. Interleukin-6 trajectory and secondary infections in mechanically ventilated patients with coronavirus disease 2019 acute respiratory distress syndrome treated with interleukin-6 receptor blocker. *Critical Care Explorations.* 2021;3(2):e0343. doi: 10.1097/CCE.0000000000000343
22. Benucci M, Damiani A, Arena A, et al. Aseptic HLA B27-positive spondylodiscitis: decreased 18F-FDG uptake after etanercept treatment. *Reumatismo.* 2016;68(3):163–165. doi: 10.4081/reumatismo.2016.911

**ОБ АВТОРАХ**

Автор, ответственный за переписку:

**Устенко Илья Игоревич;**

адрес: Российская Федерация, 197022,

Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8;

e-mail: [ustenko.ilya1997@gmail.com](mailto:ustenko.ilya1997@gmail.com);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3950-2684>

Соавторы:

**Кушнир Яна Богдановна;**

e-mail: [kushnir.yana2014@yandex.ru](mailto:kushnir.yana2014@yandex.ru);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-9883>

**Амелин Александр Витальевич**, д.м.н., профессор;

e-mail: [avamelin@mail.ru](mailto:avamelin@mail.ru); eLibrary SPIN: 2402-7452;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>

**Андрей Александрович Готовчиков;**

e-mail: [gotovchikov\\_73@mail.ru](mailto:gotovchikov_73@mail.ru);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8567-6442>

**Горанчук Денис Валерьевич,**

e-mail: [gordenisval@mail.ru](mailto:gordenisval@mail.ru)

**Куликов Александр Николаевич**, д.м.н., профессор;

e-mail: [ankulikov2005@yandex.ru](mailto:ankulikov2005@yandex.ru);

eLibrary SPIN: 3851-6072;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>

**AUTHORS' INFO**

The author responsible for the correspondence:

**Ilya I. Ustenko, MD;**

address: 6/8, Lva Tolstogo street,

St. Petersburg, 197022, Russia;

e-mail: [ustenko.ilya1997@gmail.com](mailto:ustenko.ilya1997@gmail.com);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3950-2684>

Co-authors:

**Yana B. Kushnir, MD;**

e-mail: [kushnir.yana2014@yandex.ru](mailto:kushnir.yana2014@yandex.ru);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-9883>

**Alexandr V. Amelin, MD, PhD, Professor;**

e-mail: [avamelin@mail.ru](mailto:avamelin@mail.ru); eLibrary SPIN: 2402-7452;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>

**Andrey A. Gotovchikov, MD;**

e-mail: [gotovchikov\\_73@mail.ru](mailto:gotovchikov_73@mail.ru);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8567-6442>

**Denis V. Goranchuk, MD;**

e-mail: [gordenisval@mail.ru](mailto:gordenisval@mail.ru)

**Alexander N. Kulikov, MD, PhD, Professor;**

e-mail: [ankulikov2005@yandex.ru](mailto:ankulikov2005@yandex.ru);

eLibrary SPIN: 3851-6072;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>

# ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИИ В УСЛОВИЯХ ГОРОДСКОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

© А.Р. Зиннатуллина, Г.П. Ишмурзин

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

**Обоснование.** Пароксизмальная ночная гемоглобинурия — редкое приобретенное клональное заболевание системы крови, характеризующееся внутрисосудистым гемолизом, дисфункцией костного мозга и повышенным риском тромботических и органных осложнений. Приводим случай дифференциальной диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии с заболеваниями, которые часто сопровождаются синдромом желтухи. **Описание клинического случая.** Пациент Х., 51 год, обратился в приемное отделение одной из городских больниц г. Казани в связи с периодическим появлением желтухи, потемнением мочи, лихорадкой. Результаты физикальных и лабораторных методов обследования выявили увеличение селезенки, признаки гемолитической анемии легкой степени, выраженную тромбоцитопению, значимое повышение маркеров цитолиза и холестаза. В анализе мочи отмечена протеинурия, цилиндрурия. При дифференциальной диагностике исключали синдром Жильбера, вирусные гепатиты, геморрагическую лихорадку. На основании полученных данных был заподозрен гемолитический и уремический синдромы. Терапия препаратами железа, витамином  $B_{12}$ , инфузиями глюкозы и физиологического раствора имела положительную клиническую и лабораторную динамику. Определение GPI-связанных гликопротеинов на поверхности эритроцитов (CD59), нейтрофилов (CD24/FLAER) и моноцитов (FLAER-/CD14) методом проточной цитометрии позволило подтвердить диагноз пароксизмальной ночной гемоглобинурии. **Заключение.** Классическая пароксизмальная ночная гемоглобинурия в практике терапевта встречается крайне редко, что затрудняет диагностику рутинными методами обследования и приводит к неправильному лечению и развитию осложнений. При подозрении на пароксизмальную ночную гемоглобинурию необходимо строго придерживаться алгоритма диагностики, изложенного в клинических рекомендациях.

**Ключевые слова:** пароксизмальная ночная гемоглобинурия; желтуха; гемолитический синдром.

**Для цитирования:** Зиннатуллина А.Р., Ишмурзин Г.П. Трудности диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии в условиях городского терапевтического стационара. *Клиническая практика.* 2022;13(1):118–122. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract89570>

Поступила 02.12.2021

Принята 18.03.2022

Опубликована 30.03.2022

## ОБОСНОВАНИЕ

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое приобретенное клональное заболевание системы крови, характеризующееся внутрисосудистым гемолизом, дисфункцией костного мозга и повышенным риском тромботических и органных осложнений. В патогенезе ПНГ ключевое значение имеет нарушение в системе комплемента, где происходит неконтролируемое расщепление C5-компонента с образованием большого количества C5a и C5b. В результате этого развиваются комплементопосредованный лизис эритроцитов и активация тромбоцитов с тромботическими осложнениями. Кроме того, разви-

вается экспансия одного или нескольких клонов гемопоэтических стволовых кроветворных клеток с соматической мутацией гена *PIG-A*, который локализуется на активной X-хромосоме. В результате этого нарушается ранний этап синтеза углеводной части гликозилфосфатидилинозитолового (glycosylphosphatidylinositol, GPI) якоря, осуществляющего фиксацию целого ряда молекул GPI-связанных протеинов, защищающих мембраны клеток крови от повреждения, и происходят комплементопосредованный лизис эритроцитов и активация тромбоцитов [1].

Классическая ПНГ протекает с рецидивирующими венозными и артериальными тромбозами,

## DIFFICULTIES IN DIAGNOSING PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA IN A MUNICIPAL INTERNAL DISEASE HOSPITAL

© A.R. Zinnatullina, G.P. Ishmurzin

Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

**Background:** The purpose of this work is to present a case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the clinical practice of an internist for the purpose of differential diagnosis with other diseases with the jaundice syndrome in a city hospital. **Clinical case description:** Patient H., 51-year-old, was seen at the emergency department of the city hospital due to the periodic appearance of jaundice with dark-colored urine and fever. The physical and laboratory examination methods revealed an enlargement of the spleen, signs of mild hemolytic anemia, severe thrombocytopenia, a significant increase in the markers of cytolysis and cholestasis. Proteinuria and cylindruria were noted in the urine analysis. In terms of a differential diagnosis, Gilbert's syndrome, viral hepatitis, hemorrhagic fever were considered. **Conclusion:** Based on the data obtained, hemolytic and uremic syndromes were suspected. A therapy with iron preparations, vitamin B12, infusions of glucose and saline was applied with the positive clinical and laboratory dynamics. GPI-linked glycoproteins were determined on the surface of red blood cells (CD59), neutrophils (CD 24/FLAER), and monocytes by FLAER-/CD14 flow cytometry, which confirmed the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

**Keywords:** paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; jaundice; hemolytic syndrome.

**For citation:** Zinnatullina AR, Ishmurzin GP. Difficulties in Diagnosing Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in a Municipal Internal Disease Hospital. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(1):118–122. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract89570>

Submitted 02.12.2021

Revised 18.03.2022

Published 30.03.2022

снижением количества форменных элементов, развитием легочной гипертензии и хронической болезни почек вследствие хронического внутрисосудистого гемолиза, повышенного тромбообразования, эндотелиальной дисфункции [2].

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

#### О пациенте

Пациент Х., 51 год, поступил в клиническую больницу г. Казани 17.10.2020 с жалобами на повышение температуры до 38,5°C, озноб, общую слабость, снижение аппетита, появление желтушности склер и потемнение мочи.

*Из анамнеза:* с 30 лет периодически отмечает желтушность склер и потемнение мочи, сопровождаемые фебрильной лихорадкой с ознобом. Подобные клинические проявления провоцируются занятиями спортом, употреблением алкоголя, острыми респираторными вирусными инфекциями. В периоды появления вышеописанных симптомов в биохимическом анализе крови отмечалось по-

вышение общего билирубина до 80–100 мкмоль/л. Пациент к специалистам не обращался, симптомы проходили самостоятельно в течение 1–2 нед. Практиковал гирудотерапию по 4–5 курсов в год, после чего отмечал более редкое и легкое течение желтухи (последний курс — 5 мес назад).

14.10.2020 после эпизода переохлаждения появились лихорадка с ознобом, на следующий день — желтушность склер и потемнение мочи. Принимал жаропонижающие препараты в течение 3 дней без эффекта. На 4-й день заболевания обратился в приемное отделение городской больницы, где был осмотрен гастроэнтерологом, инфекционистом и хирургом. Экспресс-анализы на гепатиты А, В и С отрицательные. После исключения инфекционных заболеваний и острой хирургической патологии пациент был госпитализирован в терапевтическое отделение городского стационара.

Аллергологический и наследственный анамнезы не отягощены. Профессиональных вредностей не имеет. Не курит. Последние 2 года крепкий



алкоголь не употребляет (до этого принимал по 250–500 мл еженедельно). Хронические заболевания отрицает.

### Инструментальная и лабораторная диагностика

**Объективно:** общее состояние при поступлении в стационар оценивалось как средней степени тяжести ввиду наличия температуры тела 38,0°C, слабости, повышенной утомляемости. Сознание ясное, активен. Видимые слизистые оболочки иктеричны; кожные покровы бледноваты. Периферические лимфоузлы не увеличены. При объективном исследовании костно-мышечной, суставной, дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем патологии не выявлено. Размеры печени по Курлову 9×8×7 см, пальпация умеренно болезненна. Селезенка не пальпируется, размеры 10×5 см. Стул оформленный, светло-коричневого цвета.

Данные лабораторного обследования пациента при поступлении и при выписке представлены в табл. 1.

При поступлении в общем анализе крови выявлены гипохромная анемия и тромбоцитопения. В биохимическом анализе крови повышены уровни аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, общего билирубина, прямого билирубина, креатинина, лактатдегидрогеназы, гамма-глутамилтрансферазы и С-реактивного белка. Отмечается дефицит железа, трансферрина и витамина В<sub>12</sub>; значительное повышение ферритина. В коагулограмме незначительное удлинение тромбинового времени до 14,3 сек (норма до 14,1 сек) и уменьшение протромбинового индекса до 78% (норма 80–120%).

На 7-й день сохраняется незначительное повышение гемоглобина; отмечается нормализация показателей MCV, MCH и уровня тромбоцитов, аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы; снижение гамма-глутамилтрансферазы, общего и прямого билирубина. На 5-й день заболевания в общем анализе мочи протеинурия (1,34 г/л); цвет насыщенно-желтый. Проба Кумбса отрицательная.

Для подтверждения диагноза ПНГ проведено иммунофенотипирование периферической крови:

Таблица 1 / Table 1

**Показатели общего и биохимического анализа крови при поступлении и выписке пациента из стационара / Indicators of the CBC and biochemical blood analysis at the admission and discharge of the patient from the hospital**

Показатель	При поступлении	При выписке	Норма
Гемоглобин, г/л	100	107	132–173
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	3,15	3,09	3,5–5,6
MCV (mean corpuscular volume), фл	80,3	88,7	80–100
MCH (mean concentration hemoglobin), пг	26,4	34,6	26–35
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	66	250	180–320
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	128	39	0–40
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	60	32	0–40
Общий билирубин, мкмоль/л	143,1	31,7	3–20
Прямой билирубин, мкмоль/л	15,19	8,3	0–5
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	398	413	135–225
Гамма-глутамилтрансфераза, Ед/л	127	79	10–55
Креатинин, мкмоль/л	131	116	71–115
С-реактивный белок, г/л	75,5	-	0–10
Сывороточное железо, мкмоль/л	10	-	11,6–31,3
Трансферрин, г/л	1,41	-	2–3,6
Ферритин, нг/мл	920	-	20–300
Витамин В <sub>12</sub> , пг/мл	146	-	180–914
Фолиевая кислота, нг/мл	7,6	-	3,1–20,5

**Примечание.** MCV — средний объем эритроцита; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците.

**Note:** MCV — mean corpuscular volume; MCH — mean concentration hemoglobin.

выявлено повышение суммарной величины эритроцитарного ПНГ-клона (28%), гранулоцитов FLAER-/CD24 (91,4%), моноцитов FLAER-/CD14 (97,6%) при их норме равной нулю.

По результатам ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости выявлены признаки спленомегалии (селезеночный индекс 1133 при норме до 440). Селезеночная вена 11 мм.

### Клинический диагноз

На основании полученных данных пациенту был выставлен клинический диагноз «Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Гемосидероз. Смешанная анемия легкой степени тяжести. Тромбоцитопения».

### Динамика и исходы

Назначено лечение витамином В<sub>12</sub> в дозе 500 мкг 1 раз в день внутримышечно, препаратом Сорбифер дурулес по 100 мг 2 раза в день внутрь. Ввиду сохраняющейся лихорадки назначены инфузии 5% глюкозы и физиологического раствора в течение 2 дней.

На 7-й день лечения состояние удовлетворительное, жалоб нет, температура тела 36,5°C. Сохраняются субиктеричность склер, спленомегалия.

Пациент выписан 24.10.2020 с рекомендацией наблюдения и лечения у гематолога.

Дальнейшая история болезни пациента (в том числе была ли назначена патогенетическая терапия и с какой эффективностью) нам неизвестна, так как после выписки из стационара связь с ним была утрачена.

### ОБСУЖДЕНИЕ

ПНГ является редким заболеванием: по данным международного регистра ПНГ, заболеваемость составляет 1–1,5 на 1 000 000 населения в год независимо от пола и возраста с пиком в 30–40 лет [3].

По данным нескольких национальных когортных исследований, медиана выживаемости составляет 10–12 лет, при этом только 28% больных переживают 25-летний рубеж [4, 5]. До 58% случаев смерти связаны с развитием тромбозов, хронической болезни почек, геморрагических осложнений на фоне тромбоцитопении. Эти данные диктуют необходимость клинической настороженности в отношении ПНГ и ранней диагностики в группах риска.

В представленном клиническом случае пациент по собственной инициативе длительно полу-

чал гирудотерапию, что, как нам кажется, позволило избежать тромбозов и фатального исхода. Эффективность гирудотерапии в профилактике тромбозов подтверждена достоверными данными ряда источников литературы, в которых описано, что гирудин способен снижать адгезию и агрегацию тромбоцитов, а также блокировать фермент тромбин и ингибировать калликреин плазмы крови [6, 7]. Однако в данном клиническом случае прогноз ухудшала хроническая болезнь почек с достаточно высокой протеинурией. В условиях терапевтического отделения городского стационара не было возможности инициировать патогенетическую терапию экулизумабом с целью нормализации функции системы комплемента, несмотря на повышенный уровень лактатдегидрогеназы более чем 1,5 раза, а также лечение хронической болезни почек стадии С3а [8].

Выявленный у пациента при лабораторном исследовании крови дефицит витамина В<sub>12</sub> требует, согласно последним клиническим рекомендациям, назначения цианокобаламина в стандартных дозировках. Источники литературы содержат по этому поводу противоречивую информацию: препараты железа, по одним сообщениям [9], могут вызвать гемолитический криз, по другим [10] — их можно назначать пациентам с сидеропенией до начала патогенетической терапии.

Стандартным методом диагностики ПНГ у пациентов с клиническими и лабораторными признаками внутрисосудистого гемолиза является определение GPI-связанных гликопротеинов на поверхности эритроцитов (CD59), нейтрофилов (CD24/FLAER), моноцитов (CD14/FLAER) методом проточной цитометрии, что и было выполнено [4].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Классическая ПНГ в практике терапевта встречается крайне редко, что затрудняет диагностику рутинными методами обследования. Диагноз может быть заподозрен у пациентов с периодическим синдромом желтухи, сопровождающимся необоснованной лихорадкой, тромбоцитопенией, повышением ферментов печени на фоне провоцирующих факторов. Необходимы тщательный сбор анамнеза пациента, оценка предшествующей терапии и ее эффективность, так как несвоевременная диагностика ПНГ приводит к неправильному лечению и развитию осложнений, порой фатальных.

При подозрении на ПНГ необходимо строго придерживаться алгоритма диагностики, изложен-

ного в клинических рекомендациях по данному заболеванию.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** 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.** 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.

### ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Зиннатуллина Айгуль Рустамовна**, ассистент кафедры; адрес: Российская Федерация, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; e-mail: aigoul-zinnatullina.rust@mail.ru; eLibrary SPIN: 9336-7331; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1974-1071>

Соавторы:

**Ишмурзин Геннадий Петрович**, к.м.н., доцент; e-mail: ishm08@mail.ru; eLibrary SPIN: 2870-3350; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0962-5790>

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

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rosse WF, Ware RE. The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1995;86(9):3277–3286.
2. Rother R, Bell L, Hillmen P, et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin. *JAMA*. 2005;293(13):1653–1662. doi: 10.1001/jama.293.13.1653
3. Yu F, Du Y, Han B. A comparative analysis of clinical characteristics of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria between Asia and Europe/America. *Int J Hematol Springer*. 2016;103(6):649–654. doi: 10.1007/s12185-016-1995-1
4. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Птушкин В.В., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии // *Онкогематология*. 2014. Т. 9, № 2. С. 20–28. [Kulagin AD, Lisukov IA, Ptushkin VV, et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Oncohematology*. 2014; 9(2):20–28. (In Russ).] doi: 10.17650/1818-8346-2014-9-2-20-28
5. Hillmen P, Lewis S, Bessler M, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253–1259. doi: 10.1056/NEJM199511093331904
6. Федотова Ю.М., Костюкова Ю.И. Гирудотерапия: теория и практика // *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2017. № 2. С. 22–25. [Fedotova YM, Kostyukova YI. Hirudotherapy: theory and practice. *Scientific Rev Med Sci*. 2017;(2):22–25. (In Russ).]
7. Ефимова А.О. Фармакологические свойства экстракта *Hirudo Medicinalis*, мази и геля на его основе при накожном применении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2019. 17 с. [Efimova AO. Pharmacological properties of *Hirudo Medicinalis* extract, ointment and gel based on it for skin application [dissertation abstract]. Moscow; 2019. 17 p. (In Russ).]
8. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2010;85(8):553–559. doi: 10.1002/ajh.21757
9. Sahin F, Akay OM, Ayer M, et al. Pesh PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines. *Am J Blood Res*. 2016;6(2):19–27.
10. Parker C. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106(12):3699–3709. doi: 10.1182/blood-2005-04-1717

### AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Aigul R. Zinnatullina**, Assistant Lecturer; address: 49, Butlerova str., Kazan, 420012, Russia; e-mail: aigoul-zinnatullina.rust@mail.ru; eLibrary SPIN: 9336-7331; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1974-1071>

Co-authors:

**Gennady P. Ishmurzin**, MD, PhD, Assistant Professor; e-mail: ishm08@mail.ru; eLibrary SPIN: 2870-3350; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0962-5790>

## ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ПРОДОЛЬНО-РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ПОПЕРЕЧНЫЙ МИЕЛИТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© С.Т. Туруспекова<sup>1</sup>, К.К. Альмаханова<sup>1</sup>, Е.С. Нургужаев<sup>1</sup>, Р.Б. Нуржанова<sup>1</sup>, Б.К. Демесинова<sup>1</sup>, Т.Ж. Мукашева<sup>2</sup>, Н.В. Степук<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 1, Алматы, Республика Казахстан

**Обоснование.** Идиопатический продольно-распространенный поперечный миелит определяется как очаговое поражение спинного мозга, которое, по данным нейровизуализации, распространяется на три или более сегментов спинного мозга и приводит к глубокой инвалидизации. Клиническая картина у пациента с идиопатическим продольно-распространенным поперечным миелитом часто драматична и может состоять из пара- или тетрапареза, сенсорных нарушений, а также тазовых дисфункций. Идиопатический продольно-распространенный поперечный миелит проявляется, как правило, на фоне оптикомиелитассоциированных заболеваний, но может также возникать при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС), таких как рассеянный склероз, саркоидоз или синдром Шёгрена, при инфекционных заболеваниях с поражением ЦНС, реже — изолированно, как единственное проявление демиелинизирующего заболевания нервной системы неизвестной этиологии (идиопатический миелит).

**Описание клинического случая.** Представленное в статье клиническое наблюдение демонстрирует трудности установления нозологического диагноза при монофазном течении ПМ в отсутствие других аутоиммунных и инфекционных заболеваний ЦНС. У пациентки с идиопатическим продольно-распространенным ПМ нет зрительных расстройств, отсутствуют антитела к аквапорину-4 и миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину (MOG-IgG) при их двукратном повторении. **Заключение.** Важно динамически наблюдать за клинической картиной, лабораторными и МР-признаками пациентов с изолированным поражением демиелинизирующего характера в виде продольно-распространенного поперечного миелита.

**Ключевые слова:** продольно-распространенный поперечный миелит; заболевания спектра оптикомиелитассоциированных расстройств; аквапорин-4; антитела к миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину; клинический случай; женский пол.

**Для цитирования:** Туруспекова С.Т., Альмаханова К.К., Нургужаев Е.С., Нуржанова Р.Б., Демесинова Б.К., Мукашева Т.Ж., Степук Н.В. Идиопатический продольно-распространенный поперечный миелит: клинический случай. *Клиническая практика*. 2022;13(1):123–128. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract100341>

Поступила 08.02.2022

Принята 18.03.2022

Опубликована 30.03.2022

### ОБОСНОВАНИЕ

Поперечный миелит (ПМ) представляет собой гетерогенное очаговое воспалительное заболевание спинного мозга, распространяющееся по меньшей мере на три смежных позвоночных сегмента и характеризующееся острым или подострым развитием двигательной слабости, сенсорных нарушений и вегетативных тазовых дисфункций [1, 2]. Причины ПМ неоднородны, но частичный ПМ (асимметричные, короткие поражения спинного мозга) обычно ассоциируется с рассеянным склерозом, тогда как продольно распространяющиеся поражения предполагают заболевания спектра оптикомиелитассоциированных расстройств [3, 4].

До сих пор этиология идиопатического миелита остается дискутируемой, однако некоторые косвенные данные предполагают аутоиммунный характер воспаления спинного мозга при идиопатическом миелите. По другим мировым данным, большая роль в патогенезе идиопатического миелита отведена интерлейкину-6 (ИЛ) [5].

Целью данного исследования является описание редкого клинического случая продольно-распространенного поперечного миелита, выступающего в качестве самостоятельного изолированного поражения демиелинизирующего характера с повышением уровней ИЛ-6 и ИЛ-8, при отрицательных результатах антител к белку аквапорину-4

# IDIOPATHIC LONGITUDINALLY EXTENSIVE MYELITIS: A BRIEF HISTORICAL EXCURSION (REVIEW) AND OWN CLINICAL OBSERVATION

© S.T. Turuspekova<sup>1</sup>, K.K. Almakhanova<sup>1</sup>, E.S. Nurguzhaev<sup>1</sup>, R.B. Nurzhanova<sup>1</sup>, B.K. Demesinova<sup>1</sup>, T.Zh. Mukasheva<sup>2</sup>, N.V. Stepuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup> 1st City Hospital, Almaty, Republic of Kazakhstan

**Background:** Idiopathic longitudinally extensive transverse myelitis is defined as a focal spinal cord lesion that involves three or more segments of the spinal cord as shown by neuroimaging, and results in a profound disability. The clinical picture of a patient with idiopathic longitudinally advanced transverse myelitis is often dramatic and may consist of paraparesis or tetraparesis, sensory disturbances, and pelvic dysfunction. Idiopathic longitudinally advanced transverse myelitis is a common manifestation of the neuromyelitis optica spectrum disorders, but can also occur in various other autoimmune and inflammatory diseases of the CNS, such as multiple sclerosis, sarcoidosis, or Sjogren's syndrome, or in infectious diseases involving the CNS. It is less likely to occur in isolation, as the only manifestation of a demyelinating disease of the nervous system of an unknown etiology (idiopathic myelitis). **Clinical case description:** The clinical observation presented in the article demonstrates the difficulties of establishing a nosological diagnosis in the case of a monophasic course of TM in the absence of other autoimmune and infectious diseases of the central nervous system. The patient with idiopathic longitudinally distributed TM had no visual disturbances and no antibodies to aquaporin 4 and to myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG-IgG) with twice repeated tests. **Conclusion:** In this regard, it is important to dynamically monitor the clinical manifestations and MRI signs in patients with an isolated lesion of a demyelinating nature in the form of longitudinally extensive transverse myelitis.

**Keywords:** transverse myelitis; neuromyelitis optica spectrum disorder; aquaporin 4; antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein, clinical observation; female.

**For citation:** Turuspekova ST, Almakhanova KK, Nurguzhaev ES, Nurzhanova RB, Demesinova BK, Mukasheva TZh, Stepuk NV. Idiopathic Longitudinally Extensive Myelitis: a Brief Historical Excursion (Review) and Own Clinical Observation. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(1):123–128. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract100341>

Submitted 08.02.2022

Revised 18.03.2022

Published 30.03.2022

(aquaporin-4, AQP4) и миелиновому олигодендрогликопротеину (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG).

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Женщина, 47 лет, европеоидной расы, проживающая в городе Алматы, поступила в местный стационар неотложной помощи с жалобами на ограничение движения в конечностях, невозможность самостоятельно встать, ходить из-за слабости в конечностях, нарушение функции тазовых органов по типу задержки мочи, стула, боли, стягивающего характера, спазмы в области грудного отдела и в конечностях, усиливающиеся при пассивных движениях.

*Из анамнеза болезни:* со слов пациентки, больной себя считает с 27 ноября 2020 г., когда на фоне полного благополучия появились ощущение тяжести в голове и подъемы артериального давления до 140 мм рт.ст., ввиду чего неоднократно прибегала к услугам скорой медицинской помощи с последующим купированием артериального давления до 100–110 мм рт.ст. В последующем присоединились боли стягивающего характера в области грудного отдела и под грудиной. Далее присоединилось ощущение ползания мурашек по ногам. 30 ноября в связи с выросшей слабостью в ногах вплоть до обездвиженности и задержкой мочи была госпитализирована в инсультное отделение городской больницы № 12, где по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга исключены оча-

говые и сосудистые нарушения. МР-картина грудного отдела позвоночника выявила острый диффузный поперечный миелит. Выписана с диагнозом «Острый поперечный миелит при демиелинизирующей болезни центральной нервной системы» (ЦНС).

В декабре 2020 г. пациентка была госпитализирована в отделение неврологии ГКБ № 1, где после проведенного консилиума заподозрена болезнь Девика. Для подтверждения решения консилиума назначены МРТ спинного мозга с контрастированием, консультация офтальмолога, люмбальная пункция, а также лабораторные исследования крови на определение уровня антител к AQP4 и MOG-IgG. Проводилась также дифференциальная диагностика с рассеянным склерозом и другими аутоиммунными и инфекционными заболеваниями.

В анамнезе жизни не выявлено никаких хронических заболеваний, со слов пациентки, на учете у других специалистов никогда не состояла, наследственность по сосудистым и неврологическим заболеваниям не отягощена.

#### Физикальная, инструментальная и лабораторная диагностика

В соматическом статусе без особенностей. В неврологическом статусе выявлена спинальная симптоматика в виде нижней параплегии, проводниковых расстройств чувствительности с грудного уровня, тазовых расстройств в виде задержки мочи, стула. Таким образом, выявленная клиническая картина соответствовала картине поперечно-го миелита грудного уровня.

Показатели клинического и биохимического анализа крови, коагулограммы без особенностей. Данных за аутоиммунные системные заболевания (С-реактивный белок, антинуклеарный фактор, антитела к циклическому цитруллиновому пептиду, антитела к цитоплазме нейтрофилов) не выявлено. Результаты исследований, указывающих на антифосфолипидный синдром (антитела к кардиолипину, IgM, IgG,  $\beta$ 2-гликопротеину, волчаночному антикоагулянту), отрицательные. Не выявлено данных за ВИЧ-инфекцию, гепатиты В и С, сифилис. Люмбальная пункция: цереброспинальная жидкость бесцветная, прозрачная; белок 0,66 г/л; плеоцитоз 73 кл., нейтрофилы 22 кл. (30%); лимфоциты 51 кл. (70%); микобактерии туберкулеза отрицательные. Антитела к AQP4 и MOG-IgG в сыворотке крови и в ликворе не выявлены (<1:10, т.е. норма).

Нейровизуализационные изменения спинного мозга свидетельствуют о демиелинизирующем по-

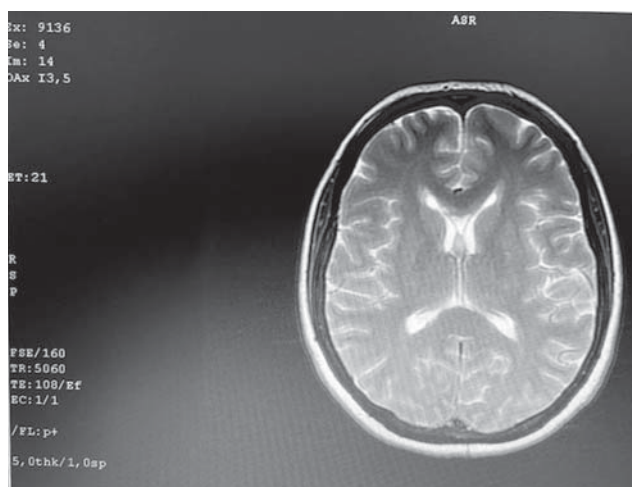
ражении более 3 шейных сегментов по типу продольно-распространенного поперечного миелита, что согласуется с данными клинической картины (рис. 1).

Очаговых изменений со стороны головного мозга по данным неврологического осмотра и МРТ не выявлено (рис. 2).



**Рис. 1.** МР-картина демиелинизирующего заболевания спинного мозга с повышенным патологическим МР-сигналом на уровне краниовертебрального перехода и на уровнях С3-Th12 позвонков (на всем протяжении спинного мозга).

**Fig. 1.** MR-picture of a demyelinating spinal cord disease with an increased pathological MR signal at the level of the craniovertebral junction and at the levels of C3-Th12 vertebrae (throughout the spinal cord).



**Рис. 2.** МР-картина микроангиопатии. Очаговых изменений со стороны вещества головного мозга не выявлено.

**Fig. 2.** MR-picture of microangiopathy. Focal changes in the brain substance were not detected.

Со стороны зрительных нервов, клинически и инструментально без нарушений.

Консультация ревматолога исключила активное ревматологическое заболевание ввиду отсутствия клинической картины и указаний в анамнезе на их наличие, а также по отрицательным лабораторным данным на системные и инфекционные заболевания.

### Предварительный диагноз

С учетом симптоматики проведены пульс-терапия метилпреднизолоном и симптоматическое поддерживающее лечение, на фоне которых наблюдалась положительная динамика в виде частичного нарастания мышечной силы, преимущественно в дистальных отделах ног, в связи с чем пациентка выписана домой с предварительным диагнозом демиелинизирующего заболевания ЦНС (заболевания спектра оптикомиелитассоциированных расстройств) и рекомендациями повторных лабораторных исследований амбулаторно для последующего определения лечебной тактики и окончательной верификации диагноза.

Через 6 мес, при повторном амбулаторном наблюдении в центре нейрофизиологии и нейрореабилитации Neurolab (клиническая база Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова) и *in vitro* диагностике на антитела к AQP4 и MOG-Ig в условиях местной лаборатории в динамике отмечался вновь отрицательный результат.

### Клинический диагноз

Исключение серологическим методом диагноза оптиконеуромиелита (болезнь Девика) подтолкнуло к дальнейшему дообследованию иммунного профиля пациентки в сторону определения уровней ИЛ-6 и ИЛ-8. Положительный результат ИЛ-6 с уровнем 12,2 пг/мл при норме <7 и ИЛ-8 140 пг/мл при норме <62 позволил выставить окончательный клинический диагноз: «Демиелинизирующее заболевание ЦНС в виде идиопатического продольно-распространенного поперечного миелита. Проводниковые расстройства чувствительности с уровня Th4. Нижняя спастическая параплегия. Тазовые дисфункции по типу задержки мочи».

### Динамика и исходы

Неприменимо.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом случае диагноз ПМ установлен на основании критериев, предложенных Рабочей группой по изучению острого ПМ [1, 7]. Согласно этим критериям, у пациентки были выявлены признаки воспалительного процесса по данным МР-исследования спинного мозга в виде протяженного, продольно-распространенного очага, накапливающего контрастное вещество, по результатам исследования цереброспинальной жидкости — в виде лимфоцитарного плеоцитоза. Клинически миелит выявлен как полный поперечный, а с учетом данных диагностики — как продольно-распространенный. В большинстве случаев при идиопатическом миелите клиническая картина соответствует так называемому полному поперечному миелиту, что предполагает развитие симметричных или асимметричных двусторонних двигательных, чувствительных и тазовых расстройств, как это было отмечено в представленном клиническом случае. Кроме того, по данным МР-исследования спинного мозга, очаг поражения в подавляющем большинстве случаев захватывает  $\geq 3$  сегментов спинного мозга по длиннику (продольно-распространенный миелит), что также имеет место у нашей пациентки [7–9]. Представленное поражение спинного мозга в виде продольного протяженного тяжа подразумевает тяжелое клиническое течение заболевания с развитием нижней параплегии и частичного регресса даже при адекватной и своевременной терапии.

Чаще всего картина продольно-распространенного поперечного миелита ассоциирована с заболеваниями спектра оптиконеуромиелита, однако для развития такого тяжелого поражения спинного мозга существует и ряд других этиологических факторов [8, 10], в частности демиелинизирующие заболевания ЦНС (рассеянный склероз, острый рассеянный энцефаломиелит), системные аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, синдром Шёгрена, антифосфолипидный синдром, болезнь Бехчета, системный склероз), нейросаркоидоз, неопластические процессы и паранеопластические синдромы, а также инфекционные и параинфекционные поражения спинного мозга [11–14]. Как правило, для заболеваний спектра оптиконеуромиелита характерно рецидивирующее течение, а серонегативные случаи чаще наблюдаются при монофазном течении [15]. Такое монофазное течение наблюдалось и у нашей пациентки, однако отсутствовали другие диаг-

ностические критерии, предложенные в 2015 г. Международной группой по диагностике оптикомиелита.

Идиопатический миелит — диагноз исключения, и его постановка требует тщательного обследования больного для исключения других причин миелопатии [16]. Ключевое значение для диагностики идиопатического миелита имеют клинические признаки, исключение компрессионной этиологии миелопатии (по данным нейровизуализации), подтверждение воспалительного характера (по данным нейровизуализации и исследования ликвора) поражения спинного мозга, временной паттерн развития симптомов и исключение альтернативного диагноза. Особое внимание уделяется временной динамике развития симптомов: при идиопатическом миелите симптомы заболевания прогрессируют в сроки от 4 ч до 21 дня; более быстрое развитие симптомов позволяет предполагать прежде всего сосудистый характер поражения спинного мозга (спинальный инсульт), в то время как прогрессирование в течение более 21 дня — компрессионную, метаболическую, токсическую и опухолевую этиологию. Обязательным является подтверждение воспалительного характера поражения спинного мозга: при невыполнении этого критерия и отсутствии данных в пользу альтернативного диагноза может быть установлен «возможный идиопатический поперечный миелит» [1, 16]. Даже при тщательном исключении альтернативного диагноза у пациентов с идиопатическим миелитом длительное наблюдение позволяет установить другой диагноз в значительной части случаев. Так, в исследовании S. Debette и соавт. [10] при наблюдении за пациентами с воспалительной миелопатией неустановленной этиологии в течение 2 лет только у 46 из 101 сохранялся диагноз идиопатического миелита. В остальных случаях наблюдение за пациентами позволило поставить альтернативный диагноз аутоиммунного характера — рассеянный склероз, реже оптикомиелит или системное заболевание соединительной ткани.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеизложенные данные показывают важность динамического наблюдения за пациентами с идиопатическим миелитом для решения вопроса об окончательной верификации клинического диагноза, а представленный клинический случай доказывает необходимость клинического и инструментального динамического наблюдения.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения (02.09.2021).

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** *Т.Ж. Мукашева, Н.В. Степук* — диагностические мероприятия и лечение пациентки на стационарном этапе; *С.Т. Туруспекова, Е.С. Нургужаев* — руководство лечением пациентки и обсуждение результатов исследования; *К.К. Альмаханова, Р.Б. Нуржанова, В.К. Демесинова* — обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; *К.К. Альмаханова* — ведение пациентки на амбулаторном этапе. 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.** *T.Zh. Mukasheva, N.V. Stepuk* — diagnostic measures and treatment of the patient at the inpatient stage; *S.T. Turuspekova, E.S. Nurguzhaev* — management of the treatment of patients and discussion of the results of the study; *K.K. Almakhanova, R.B. Nurzhanova, V.K. Demesinova* — processing and discussion of the results of the study, writing the text of the article; *K.K. Almakhanova* — management of the patient at the outpatient stage. 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 и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

**Funding source.** The research and publication of the article were carried out at the personal expense of the author's team.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Competing interests.** The authors of this article confirmed the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology*. 2002;59(4):499–505. doi: 10.1212/wnl.59.4.499
2. Scott TF, Frohman EM, de Seze J, et al. Evidence-based guideline: clinical evaluation and treatment of transverse myelitis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011;77(24):2128–2134. doi: 10.1212/WNL.0b013e31823dc535
3. Miller D, Barkhof F, Montalban X, et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol*. 2005;4(5):281–288. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70071-5
4. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol*. 2006;59(3):566–569. doi: 10.1002/ana.20770
5. Cree BA. Acute inflammatory myelopathies. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:613–667. doi: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00027-3
6. Borchers AT, Gershwin ME. Transverse myelitis. *Autoimmun Rev*. 2012;11(3):231–248. doi: 10.1016/j.autrev.2011.05.018
7. Goh C, Desmond PM, Phal PM. MRI in transverse myelitis. *J Magn Reson Imaging*. 2014;40(6):1267–1279. doi: 10.1002/jmri.24563
8. Рассеянный склероз. Продолжение учения / под ред. проф. С.В. Лобзина, проф. В.И. Головкина. Москва: МЕДпресс-информ, 2021. 248 с. [Multiple sclerosis. Continuation of the teaching. Ed. by S.V. Lobzin, V.I. Golovkin. Moscow: MEDpress-inform; 2021. 248 p. (In Russ).]
9. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: от патогенеза через клинику к лечению. Москва: МЕДпресс-информ, 2021. 368 с. [Schmidt TE, Yakhno NN. Multiple sclerosis: from pathogenesis through the clinic to treatment. Moscow: MEDpress-inform; 2021. 368 p. (In Russ).]
10. Debette S, de Seze J, Pruvo JP, et al. Long-term outcome of acute and subacute myelopathies. *J Neurol*. 2009;256(6):980–988. doi: 10.1007/s00415-009-5058-x
11. Kitley JL, Leite MI, George JS, Palace JA. The differential diagnosis of longitudinally extensive transverse myelitis. *Multiple Sclerosis J*. 2012;18(3):271–285. doi: 10.1177/1352458511406165
12. Flanagan EP. Autoimmune myelopathies. *Handbook Clin Neurol*. 2016;133:327–351. doi: 10.1016/B978-0-444-63432-0.00019-0
13. Trebst C, Raab P, Voss EV, et al. Longitudinal extensive transverse myelitis — it's not all neuromyelitis optica. *Nature Rev Neurol*. 2011;7(12):688–698. doi: 10.1038/nrneuro.2011.176
14. Григорьева В.Н., Руина Е.А., Лесникова А.А. Острый миелит, ассоциированный с COVID-19 // Доктор.Ру. Неврология. Психиатрия. 2021. Т. 20, № 9. С. 31–35. [Grigorieva VN, Rubina EA, Lesnikova AA. Acute myelitis associated with COVID-19. *Doctor.ru. Neurology. Psychiatry*. 2021;20(9):31–35. (In Russ).]
15. Туруспекова С.Т., Нургужаев Е.С., Демесинова Б.К., и др. Оптиконейромиелит Дэвика: краткий исторический экскурс (обзор) и собственное клиническое наблюдение // Медицина. 2021. № 2. С. 16–23. [Turuspekova ST, Nurguzhaev ES, Demesinova BK, et al. Opticoneuromyelitis Davika: a brief historical digression (review) and own clinical observation. *Medicine*. 2021;(2):16–23. (In Russ).]
16. Бакулин И.С., Васильев А.В., Брюхов В.В., и др. Дифференциальная диагностика миелитов при демиелинизирующих заболеваниях // Нервные болезни. 2015. № 4. С. 9–17. [Bakulin IS, Vasiliev AV, Bryukhov VV, et al. Differential diagnosis of myelitis in demyelinating diseases. *Nervous Diseases*. 2015;(4):9–17. (In Russ).]

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Альмаханова Клара Канатовна**, ассистент;  
адрес: Республика Казахстан, 050012, Алматы,  
ул. Толе Би, д. 94; e-mail: almakhanova.k@gmail.com;  
eLibrary SPIN: 2585-6727;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0498-0566>

Соавторы:

**Туруспекова Сауле Тлеубергеновна**, д.м.н., профессор;  
e-mail: doctorsaule@mail.ru; eLibrary SPIN: 8545-2413;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4593-3053>

**Нургужаев Еркын Смагулович**, д.м.н., профессор;  
e-mail: erkinnurgujaev@mail;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8110-9013>

**Нуржанова Роза Балтабаевна**, к.м.н., доцент;  
e-mail: nurzhanova.r@kaznmu.kz;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8838-8107>

**Демесинова Баян Косболовна**, ассистент;  
e-mail: bayandemesinova@mail.ru;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7302-6178>

**Мукашева Тогжан Жайлыкереевна**;  
e-mail: kmntogzhan055@mail.ru;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0471-4137>

**Степук Николай Валерьевич**;  
e-mail: stepuk.nikolay@mail.ru;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3750-0546>

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Klara K. Almakhanova**, Assistant;  
address: 94 Tole Bi street, 050012 Almaty, Kazakhstan;  
e-mail: almakhanova.k@gmail.com;  
eLibrary SPIN: 2585-6727;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0498-0566>

Co-authors:

**Saule T. Turuspekova**, MD, PhD, Professor;  
e-mail: doctorsaule@mail.ru; eLibrary SPIN: 8545-2413;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4593-3053>

**Erkin S. Nurguzhaev**, MD, PhD, Professor;  
e-mail: erkinnurgujaev@mail;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8110-9013>

**Roza B. Nurzhanova**, MD, PhD, Associate Professor;  
e-mail: nurzhanova.r@kaznmu.kz;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8838-8107>

**Bayan K. Demesinova**, Assistant;  
e-mail: bayandemesinova@mail.ru;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7302-6178>

**Togzhan Zh. Mukasheva**;  
e-mail: kmntogzhan055@mail.ru;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0471-4137>

**Nikolay V. Stepuk**;  
e-mail: stepuk.nikolay@mail.ru;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3750-0546>