

АЛЪМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

— 51 (1) • 2023 —

Нарушение метаболизма желчных кислот
при воспалительных заболеваниях
кишечника

Инсульт и периферическая
вестибулопатия в рамках острого
вестибулярного синдрома

Галектин-3 и матриксные
металлопротеиназы 2 и 9 в крови
больных раком желудка

Результаты хирургического лечения
гигантских аневризм средних мозговых
артерий: ретроспективное исследование

Оценка двигательных навыков верхних
конечностей с использованием
компьютерной кинетической системы
у пациентов с рассеянным склерозом

Остеопонтин у пациентов с хронической
обструктивной болезнью легких
и ишемической болезнью сердца

Оценка нейтрофильно-лейкоцитарного индекса
у пациентов с кардиальной патологией и новой
коронавирусной инфекцией

АЛЪМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 51 • № 1 • 2023

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Глезер Мария Генриховна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Какорина Екатерина Петровна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеев Сергей Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Хабаровск, Россия)

Базарный Владимир Викторович, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук (Новосибирск, Россия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Великанова Людмила Иосифовна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ганюков Владимир Иванович, д-р мед. наук (Кемерово, Россия)

Годков Михаил Андреевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН (Кемерово, Россия)

Гуляева Людмила Федоровна, д-р биол. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

Давыдов Михаил Михайлович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Зыбина Наталья Николаевна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Архангельск, Россия)

Коков Леонид Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Котов Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, доцент (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Лобзин Юрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Львов Андрей Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор (Пермь, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Потекаев Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Проваторов Сергей Ильич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пронин Игорь Николаевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ситкин Станислав Игоревич, канд. мед. наук, д-р медицины Латвийской Республики (Санкт-Петербург, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Трофимова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, д-р биол. наук, канд. мед. наук, профессор РАН (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор (Энн-Арбор, США)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор (Эрланген, Германия)

Вольффенбюттель Брюс, д-р мед. наук, профессор (Гронинген, Нидерланды)

Густина Андреа, д-р мед. наук, профессор, президент Европейского общества эндокринологов (Милан, Италия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, профессор, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии (Гент, Бельгия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор (Филадельфия, США)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор (Базель, Швейцария)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор (Клуж-Напока, Румыния)

Палеев Николай Романович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук (Вена, Австрия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор (Шанхай, Китай)

Содержание

Обзор	
Кузнецова Д.А., Лапин С.В., Губонина И.В.	
Нарушение метаболизма желчных кислот при воспалительных заболеваниях кишечника	1
Исакова Е.В.	
Инсульт и периферическая вестибулопатия в рамках острого вестибулярного синдрома	14
Оригинальные статьи	
Короткова Е.А., Герштейн Е.С., Самойлова Е.В., Горячева И.О., Петросян А.П., Зыбина Н.Н., Янушевич О.О., Стилиди И.С., Кушлинский Н.Е.	
Галектин-3 и матриксные металлопротеиназы 2 и 9 в крови больных раком желудка	23
Пилипенко Ю.В., Элиава Ш.Ш., Коновалов А.Н., Гребенев Ф.В., Барчунов Б.В.	
Результаты хирургического лечения гигантских аневризм средних мозговых артерий: ретроспективное исследование	32
Шумаков И.Е., Лешонков А.С., Вехина Е.А., Касаткин Д.С.	
Оценка двигательных навыков верхних конечностей с использованием компьютерной кинетической системы у пациентов с рассеянным склерозом	45
Суворова Н.А., Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е.	
Остеопонтин у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца	53
Литвиненко Р.И., Велибеков Р.Т., Гайдук С.В., Жданов К.В., Нарольская Д.П.	
Оценка нейтрофильно-лейкоцитарного индекса у пациентов с кардиальной патологией и новой коронавирусной инфекцией	59

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в Scopus, входит в Russian Science Citation Index (RSCI)

Журнал индексируется в системе Российского индекса научного цитирования (РИНЦ):
www.elibrary.ru

© 2023 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (Перечень ВАК).

Шифры научных специальностей:

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия
(медицинские науки)

3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки)

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология
(медицинские науки)

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика
(биологические науки, медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных публикаций.

Статьи, опубликованные в журнале «Альманах клинической медицины», распространяются по Лицензии «С указанием авторства – некоммерческая» – Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). Пользователи вправе читать, скачивать, копировать, делиться (распространять на любом носителе и в любом формате) и адаптировать материалы статьи (перерабатывать, видоизменять, создавать новые произведения) при соблюдении следующих условий: оформление ссылки на оригинальную публикацию в журнале «Альманах клинической медицины», указание на внесение изменений (в случае адаптации), использование исключительно в некоммерческих целях. По вопросам репринтов и коммерческого использования просьба обращаться в редакцию.

Адрес редакции:

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8

Тел.: +7 (495) 688 32 41

Е-mail: o.pargara@monikiweb.ru

www.almclinmed.ru

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 51 • Number 1 • 2023

EDITOR-IN-CHIEF

Maria G. Glezer, MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Ekaterina P. Kakorina, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Sergei A. Alekseenko, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Vladimir V. Bazarnyi, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD (Novosibirsk, Russia)

Mikhail M. Davydov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Vladimir I. Ganyukov, MD, PhD (Kemerovo, Russian)

Mikhail A. Godkov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Evgeny V. Grigoryev, MD, PhD, Professor, Professor of Russ. Acad. Sci. (Kemerovo, Russia)

Lyudmila F. Gulyaeva, Doctor of Biol. Sci., Professor (Novosibirsk, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Arkhangelsk, Russia)

Leonid S. Kokov, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey S. Kotov, MD, PhD, Associate Professor (Moscow, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Igor V. Litvinenko, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yurii V. Lobzin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Andrey N. Lvov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor (Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Nikolay N. Potekaev, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Igor N. Pronin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Sergei I. Provatorov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, ScD in Biology, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci. (Krasnoyarsk, Russia)

Valentin E. Sinitsyn, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Stanislav I. Sitkin, Dr. med., PhD (Saint Petersburg, Russia)

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Tatyana N. Trofimova, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ludmila I. Velikanova, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

Natalia N. Zybina, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery (Ann Arbor, USA)

Anatol J. Bragin, PhD (Los Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor (Erlangen, Germany)

Stefan De Hert, MD, PHD, Professor, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine (Gent, Belgium)

Andrea Giustina, MD, Professor, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology (Milan, Italy)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor (Philadelphia, USA)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery (Basel, Switzerland)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor (Cluj-Napoca, Romania)

Nikolay R. Paleev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Walter Reinisch, MD (Vienna, Austria)

Bruce H.R. Wolffenbittel, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism (Groningen, Netherlands)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor (Shanghai, PRC)

Content

Review Article

D.A. Kuznetsova, S.V. Lapin, I.V. Gubonina

Bile acid dysmetabolism in inflammatory bowel diseases 1

E.V. Isakova

Stroke and peripheral vestibulopathy as a part of acute vestibular syndrome 14

Articles

*E.A. Korotkova, E.S. Gershtein, E.V. Samoilova,
I.O. Goriacheva, A.P. Petrosyan, N.N. Zybina,
O.O. Yanushevich, I.S. Stilidi, N.E. Kushlinskii*

Galectin-3 and matrix metalloproteinases 2 and 9 in peripheral blood of gastric cancer patient 23

*Yu.V. Pilipenko, Sh.Sh. Eliava, A.N. Konovalov,
F.V. Grebenev, B.V. Barchunov*

The results of surgery for giant aneurysms of the middle cerebral arteries: a retrospective study 32

*I.E. Shumakov, A.S. Leshonkov, E.A. Vekhina,
D.S. Kasatkin*

Evaluation of the upper extremity motor skills with a computer kinetic system in multiple sclerosis patients 45

N.A. Suvorova, I.G. Gordeev, E.E. Luchinkina

Osteopontin in patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease 53

*R.I. Litvinenko, R.T. Velibekov, S.V. Gaiduk, K.V. Zhdanov,
D.P. Narolskaya*

Evaluation of the neutrophil-leukocyte index in patients with cardiac disorders and new coronavirus infection 59

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Scopus, Russian Science
Citation Index (RSCI)

The journal is indexed by Russian Index of Scientific
Citation (RISC): www.elibrary.ru

© 2023 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for
Supervision in the Sphere of Telecom, Information
Technologies and Mass Communications.
Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was
issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is
included in the List of leading referred journals, re-
commended by VAK (Higher Attestation Committee)
for publication of scientific results of dissertations for
the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible
for claims made in the advertisements published in
the journal.

“Almanac of Clinical Medicine” is an open access
journal which means that everybody can read,
download, copy, distribute, print, search, or link
to the full texts of these articles in accordance with
Creative Commons Attribution – NonCommercial
4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.parpapa@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Обзор

Нарушение метаболизма желчных кислот при воспалительных заболеваниях кишечника

Кузнецова Д.А.¹ • Лапин С.В.¹ • Губонина И.В.²

Цель – обобщить современные представления о молекулярных механизмах синтеза и абсорбции желчных кислот (ЖК), нарушении их всасывания и рецептор-зависимой сигнализации, а также влиянии микробиоты кишечника на метаболизм ЖК при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК).

Основные положения. Мальабсорбция ЖК – один из значимых механизмов в развитии диарейного синдрома при ВЗК. Она может быть обусловлена различной патологией подвздошной кишки: терминальным илеитом, илеоколитом или илеоцекальной резекцией при болезни Крона и илеоанальным резервуаром при язвенном колите. Молекулярные механизмы нарушения всасывания ЖК при ВЗК связаны с дефектом захвата ЖК апикальным натрий-зависимым транспортером (англ. apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT), а также снижением экспрессии прегнанового (англ. pregnane X receptor, PXR) и фарнезоидного (англ. farnesoid X receptor, FXR) X рецепторов, активация глюкокортикоидами которых приводит к увеличению реабсорбции ЖК в подвздошной кишке и уменьшению хологенного компонента диареи. Метаболический профиль люминальных ЖК при ВЗК характеризуется повышенным

содержанием конъюгированных и 3-ОН-сульфатированных ЖК и сниженной концентрацией вторичных ЖК. Уменьшение относительной численности семейств *Lachnospiraceae* и *Oscillospiraceae* у пациентов с ВЗК приводит к снижению эффективности микробной биотрансформации ЖК. Изменение метаболического профиля ЖК при ВЗК влияет на микробиоту кишечника, а нарушение взаимодействия с FXR, PXR, G-белок-связанным мембранным рецептором ЖК (англ. G protein-coupled bile acid receptor 1, GPBAR1), ретиноид-связанными орфанными рецепторами (англ. retinoid-related orphan receptors, RORs) и рецептором витамина D (англ. vitamin D receptor, VDR) обуславливает провоспалительный ответ и повышение проницаемости кишечника, бактериальную транслокацию и прогрессирование ВЗК. Метаболизм ЖК при первичном склерозирующем холангите (ПСХ), ассоциированном с ВЗК (ПСХ-ВЗК), характеризуется существенным снижением люминального пула ЖК, а состав микробиоты – увеличением относительного количества рода *Fusobacterium* и *Ruminococcus*, и уменьшением – *Veillonella*, *Dorea*, *Blautia*, *Lachnospira* и *Roseburia*.

Заключение. Нарушение синергического взаимодействия ЖК и микробиоты кишечника

приводит к нарушению лиганд-рецепторного взаимодействия и метаболической трансформации ЖК, что способствует активации иммунной системы, формированию порочного круга хронического воспаления и прогрессированию ВЗК. Дальнейшее изучение взаимодействия микробиоты кишечника, метаболизма и рецепторной сигнализации ЖК может способствовать разработке новых методов диагностики и лечения ВЗК.

Ключевые слова: желчные кислоты, метаболизм желчных кислот, мальабсорбция желчных кислот, микробиота кишечника, FXR, GPBAR1, PXR, RORyt, VDR, воспалительные заболевания кишечника

Для цитирования: Кузнецова ДА, Лапин СВ, Губонина ИВ. Нарушение метаболизма желчных кислот при воспалительных заболеваниях кишечника. Альманах клинической медицины. 2023;51(1):1–13. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-007.

Поступила 04.04.2023; доработана 21.04.2023; принята к публикации 24.04.2023; опубликована онлайн 10.05.2023

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включая болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), представляют собой группу хронических иммуноопосредованных расстройств желудочно-кишечного тракта у генетически предрасположенных лиц [1]. Дисбиотические изменения кишечника признаны одним из основных факторов нарушения регуляции кишечного иммунитета при ВЗК, однако химические медиаторы, опосредующие взаимодействие микробиоты кишечника и иммунной системы хозяина, полностью еще не определены [2]. Как важный класс метаболитов, желчные кислоты (ЖК) не только известны своей ролью в переваривании пищевых липидов, но и представляют собой семейство биологически активных молекул, нарушение обмена

и рецептор-зависимой передачи сигналов которых связано с развитием метаболических и воспалительных заболеваний, включая ВЗК [3]. Мальабсорбция ЖК, обусловленная воспалительным повреждением слизистой оболочки и/или резекцией кишечника, – один из важных, но часто игнорируемых симптомов ВЗК [4]. Кроме того, нарушение взаимодействия ЖК и микробиоты кишечника приводит к дисбиозу, нарушению метаболической трансформации и состава люминального пула ЖК, что способствует активации иммунной системы и формированию порочного круга хронического воспаления при ВЗК. По этой причине ЖК и активируемые ими рецепторы представляют собой потенциальную терапевтическую мишень для разработки новых методов лечения ВЗК [5].



В настоящем обзоре отражены современные представления о молекулярных механизмах синтеза и абсорбции ЖК, нарушении их всасывания и лиганд-рецепторного взаимодействия, а также влиянии дисбиоза кишечника на метаболизм ЖК при ВЗК. Для раскрытия темы был осуществлен поиск, отбор и анализ систематических обзоров, метаанализов и оригинальных статей в международных и отечественных электронных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и E-library с использованием следующих ключевых слов: “bile acids”, “metabolism”, “bile acid malabsorption”, “gut microbiota”, “inflammatory bowel diseases”, «желчные кислоты», «метаболизм», «мальабсорбция желчных кислот», «кишечная микробиота», «воспалительные заболевания кишечника». Заданная глубина поиска библиографических источников – период с 1967 по 2023 г.

Основные функции и метаболизм желчных кислот

Желчные кислоты – стероидные монокарбоновые кислоты, производные холановой кислоты, которые входят в состав желчи и представляют собой конечный продукт метаболизма холестерина. Наличие липофильного кольца, гидроксильных и карбоксильных групп в молекулах ЖК придает им выраженные детергентные свойства для образования мицелл, эмульгирования и абсорбции пищевых жиров, растворения холестерина и всасывания жирорастворимых витаминов в кишечнике. Выступая в роли сигнальных молекул, ЖК регулируют собственный синтез, конъюгацию и детоксикацию, участвуют в метаболизме глюкозы, липидов, холестерина и лекарственных препаратов, а также способствуют нормальному функционированию кишечной микробиоты [6, 7].

Синтез первичных ЖК может осуществляться классическим (нейтральным) и альтернативным (кислотным) путем. Классический путь отвечает за синтез около 90% первичных ЖК, происходит исключительно в гепатоцитах, катализируется холестерином-7 α -гидроксилазой (CYP7A1) и приводит к образованию холевой (ХК) и хенодесоксихолевой (ХДХК) кислот. Альтернативный путь синтеза вносит вклад не более 30% в общий пул первичных ЖК, инициируется стерол-27-гидроксилазой, его основным продуктом является ХДХК [8].

В гепатоцитах ХК и ХДХК амидируются глицином или таурином с образованием конъюгированных солей ЖК. Сульфатирование первичных ЖК происходит в 3-ОН-положении посредством сульфотрансферазы (SULT2A1) с образованием сульфатов конъюгированных

Кузнецова Дарья Александровна – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5318-354X> ✉ 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация. E-mail: lariwar@mail.ru

Лапин Сергей Владимирович – канд. мед. наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>. E-mail: svlapin@mail.ru

Губонина Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доцент, доцент 2-й кафедры терапии (усовершенствования врачей)²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>. E-mail: giv70@bk.ru

и неамидированных ЖК. Реакции конъюгирования и сульфатирования способствуют детоксикации ЖК, увеличивают их растворимость, минимизируют пассивную абсорбцию в кишечнике и повышают устойчивость к расщеплению ферментами поджелудочной железы. После синтеза в гепатоцитах конъюгированные и сульфатированные ЖК выводятся в желчные капилляры при помощи экспортирующей помпы ЖК (англ. bile salt export pump, BSEP) и белка 2-го типа, связанного с множественной лекарственной устойчивостью, (англ. multiple drug resistance protein 2, MRP2) соответственно [9]. Билирные ЖК накапливаются в желчном пузыре и секретируются в двенадцатиперстную кишку после приема пищи. В просвете тонкой кишки ЖК образуют смешанные мицеллы с пищевыми жирами, моноацилглицеринами и жирными кислотами, которые увеличивают площадь поверхности липидов, способствуя перевариванию панкреатическими липазами и абсорбции на мембране щеточной каймы тонкого кишечника [10].

В физиологических условиях 90–95% ЖК подвергается обратному всасыванию. Пассивное всасывание неконъюгированных и небольшой фракции конъюгированных с глицином ЖК происходит по всей длине кишечника, тогда как сульфатированные ЖК не всасываются в тонкой кишке и в неизменном виде переходят в толстую кишку. Захват конъюгированных ЖК через апикальную мембрану энтероцитов требует присутствия переносчика, а именно апикального натрий-зависимого транспортера ЖК (англ. apical sodium dependent bile acid transporter, ASBT), расположенного в щеточной кайме микроворсинков дистального отдела подвздошной кишки (ПК) с незначительной экспрессией в толстой кишке. Реабсорбированные первичные ЖК от апикальной к базолатеральной мембране энтероцита перемещаются при помощи подвздошного протеина, связывающего ЖК (англ. ileal bile acid-binding protein, IBABP), затем транспортируются в портальную циркуляцию с помощью гетеродимерного транспортера OST α / β (англ. organic solute transporter alpha-beta), после чего возвращаются в печень. Посредством синусоидального полипептида, транспортирующего таурохолат натрия, (англ. sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP) и органического анион-транспортирующего полипептида (англ. organic anion-transporting polypeptid, OATP) реабсорбированные ЖК попадают в гепатоциты и при помощи BSEP/MRP2 повторно секретируются в желчные капилляры (рис. 1) [11].

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, Российская Федерация

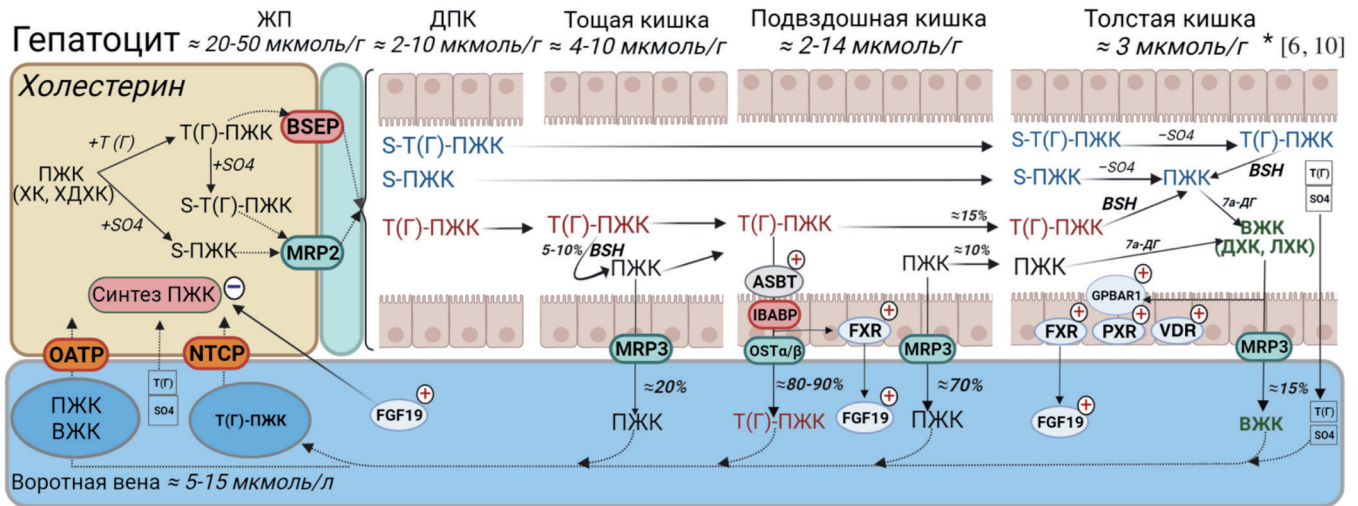


Рис. 1. Метаболизм желчных кислот (ЖК) в норме; 7- α -ДГ – 7- α -дегидроксилаза, ЖП – желчные протоки, Т(Г) – таурин (глицин), FGF19 (англ. fibroblast growth factor 19) – фактор роста фибробластов 19, FXR (англ. farnesoid X receptor) – фарнезоидный X рецептор, GPBAR1 (G protein-coupled bile acid receptor 1) – G-белок-связанный мембранный рецептор ЖК, MRP3 (multiple drug resistance protein 3) – белок 3-го типа, связанный с множественной лекарственной устойчивостью, PXR (англ. pregnane X receptor) – pregnановый X рецептор, VDR (англ. vitamin D receptor) – рецептор витамина D; * значения концентраций общих ЖК

Примечание: Синтез первичных желчных кислот (ПЖК) – холевой (ХК) и хенодезоксихолевой (ХДХК) – происходит в гепатоцитах с образованием тауро (глико)-конъюгатов (Т(Г)-ПЖК) и сульфатированных ПЖК (S-ПЖК, S-Т(Г)-ПЖК). Затем ПЖК выводится в желчные капилляры при помощи помпы, экспортирующей ЖК (англ. bile salt export pump, BSEP), и белка 2-го типа, связанного с множественной лекарственной устойчивостью (англ. multiple drug resistance protein 2, MRP2). Билиарные ПЖК накапливаются в желчном пузыре и секретируются в двенадцатиперстную кишку (ДПК) после приема пищи. В дистальном отделе подвздошной кишки 90–95% Т(Г)-ПЖК подвергается обратному всасыванию посредством апикального натрий-зависимого транспортера ЖК (англ. apical sodium dependent bile acid transporter, ASBT), тогда как S-ПЖК и S-Т(Г)-ПЖК не всасываются и в неизменном виде переходят в толстую кишку. Посредством подвздошного протеина, связывающего ЖК (англ. ileal bile acid-binding protein, IBABP), реабсорбируемые ПЖК переносятся от апикальной к базолатеральной мембране энтероцита, гетеродимерного транспортера α/β (англ. organic solute transporter α - β , OST α/β) – в портальную циркуляцию, синусоидального полипептида, транспортирующего таурохолат натрия (англ. sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP), и органического анион-транспортирующего полипептида (англ. organic anion-transporting polypeptide, OATP) – в гепатоциты и BSEP/MRP2 – повторно в желчные капилляры. Около 5% ПЖК не абсорбируются в подвздошной кишке, подвергаются деконъюгации бактериальными гидролазами (англ. bile salt hydrolase, BSH) и 7 α -дегидроксилированию с образованием вторичных желчных кислот (ВЖК) – дезоксихолевой (ДХК) и литохолевой (ЛХК), которые частично абсорбируются в толстой кишке (остальная часть экскретируется с калом). S-ПЖК, S-Т(Г)-ПЖК десульфатируются в толстой кишке и также претерпевают бактериальную трансформацию с образованием ВЖК

Около 5% первичных ЖК не абсорбируются в ПК, подвергаются многоступенчатой биотрансформации кишечной микробиотой, включая реакции деконъюгации бактериальными гидролазами солей ЖК (англ. bile salt hydrolase, BSH), 7 α -дегидроксилирования и эпимеризации с образованием вторичных ЖК – гидрофобных дезоксихолевой (ДХК) и литохолевой (ЛХК) кислот, а также гидрофильной урсodeзоксихолевой кислоты (УДХК, эпимер 7 β -ДХК). ДХК и в меньшей степени ЛХК частично пассивно абсорбируются в толстой кишке, остальная часть экскретируется с калом. 3-ОН-сульфатированные конъюгированные и неамидированные ЖК десульфатируются в толстой кишке и также претерпевают бактериальную трансформацию с образованием вторичных ЖК. Обратно в печень поступает комплекс, состоящий из свободных и конъюгированных ЖК, вторичных, окси- и β -гидроксилированных ЖК (см. рис. 1) [6, 7].

Клеточные рецепторы и сигнализация желчных кислот

Первичные и вторичные ЖК были идентифицированы как лиганды ядерных (FXR, PXR, VDR и ROR γ t) и связанных с G-белком рецепторов (GPBAR1), экспрессируемых в различных клетках энтерогепатической и иммунной системы и известных под названием «рецепторы, активируемые желчной кислотой» [12].

Фарнезоидный X рецептор (англ. farnesoid X receptor, FXR) – ядерный рецептор, активируемый ЖК, экспрессируется в эпителиальных клетках кишечника и печени, макрофагах, моноцитах, дендритных клетках (ДК) и NKT-клетках. В энтероцитах человека наиболее эффективным лигандом FXR является ХДХК (тогда как β -мурихолевая кислота, производное ХДХК, специфичная для грызунов, действует как антагонист FXR), за которой с уменьшающейся аффинностью следуют ДХК, ЛХК и ХК. В энтероцитах FXR контролирует



поглощение и внутриклеточный транспорт ЖК, регулируя транскрипцию генов *ASBT* и *IBABP*, а также базолатеральный отток ЖК. Активация кишечного FXR вызывает поляризацию макрофагов M2 и Treg в сторону противовоспалительного фенотипа, повышая продукцию IL-10, и ингибирует активацию ДК, врожденных лимфоидных клеток 3-го типа (англ. type 3 innate lymphoid cells, ILC3) и Th17 за счет снижения продукции провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , TNF- α и IL-17). Показано, что активация FXR играет решающую роль в предотвращении синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) дистального отдела тонкой кишки и поддержании целостности кишечного эпителия [13].

G-белок-связанный мембранный рецептор ЖК (англ. G protein-coupled bile acid receptor, GPBAR1) экспрессируется в энтероэндокринных L-клетках кишечника, клетках Купфера, холангиоцитах, бурой жировой ткани, скелетных мышцах, макрофагах и моноцитах. Гидрофобные вторичные ЖК, включая ДХК и ЛХК, являются агонистами GPBAR1 и обладают выраженными провоспалительными свойствами за счет ингибирования активности NLRP3-инфламасомы или стимуляции поляризации макрофагов M2 в сторону противовоспалительного фенотипа [2].

Прегнановый X рецептор (англ. pregnane X receptor, PXR) экспрессируется в гепатоцитах и эпителиальных клетках кишечника, активация которого способствует транскрипции CYP3A, участвующего в метаболизме и детоксикации ЖК и ксенобиотиков, и подавляет синтез ЖК, ингибируя транскрипцию CYP7A. Активация PXR оказывает выраженное цитопротективное и противовоспалительное воздействие на эпителиальные клетки кишечника, а также регулирует структуру микробиоты кишечника и люминального пула ЖК. При этом микробиота кишечника, напротив, может модулировать PXR посредством продукции ЛХК и бактериального метаболита индол-3-пропионовой кислоты (лиганд PXR) [14, 15].

Ретиноид-связанные орфанные рецепторы (англ. retinoid-related orphan receptors, RORs) – семейство ядерных рецепторов: ROR α , - β и - γ , из которых ROR γ генерирует две разные изоформы: ROR γ 1 и ROR γ 2, кодируемые геном *RORC*. В то время как ROR γ 1 регулирует транскрипцию циркадных и метаболических генов в жировой ткани и печени, экспрессия ROR γ 2 представлена в Th17-клетках, ILC и $\gamma\delta$ -Т-клетках. В кишечнике ROR γ 2 необходим для поддержания гомеостаза симбиотической микробиоты [16]. Вторичные ЖК, такие как 3-оксо-ЛХК и изо-ЛХК, подавляют функцию клеток Th17 путем ингибирования ROR γ 2 [17].

Рецептор витамина D (англ. vitamin D receptor, VDR) экспрессируется во многих тканях, включая остеобласты, почечные клетки и энтероциты, активируется 1,25-дигидроксивитамином D и участвует в модуляции метаболических и иммунологических процессов. В 2002 г. кишечный VDR был идентифицирован как ядерный рецептор, который активируется ЛХК [18]. Как и PXR, связывание ЛХК с VDR способствует транскрипции ферментов CYP3A, которые метаболизируют ЖК и другие токсины. VDR был определен как ген восприимчивости к ВЗК, нуклеотидные полиморфизмы которого влияют на микробиоту кишечника и метаболизм ЖК [19].

Нарушение метаболизма и рецептор-зависимой сигнализации ЖК, обусловленное дефектами абсорбции и дисбиозом кишечника, вносит вклад в развитие метаболических и воспалительных заболеваний энтерогепатической системы, включая ожирение, неалкогольную жировую болезнь печени, первичный билиарный цирроз, сахарный диабет 1-го типа, синдром раздраженного кишечника [8], что требует отдельного обсуждения и выходит за рамки настоящего обзора.

Метаболизм желчных кислот при воспалительных заболеваниях кишечника

Нарушение всасывания желчных кислот в патогенезе диареи при воспалительных заболеваниях кишечника

Диарейный синдром – характерный признак ВЗК, который встречается почти в 80% случаев [20]. Этиопатогенез диареи при ВЗК включает в себя множество факторов и по сути служит результатом воспалительного повреждения слизистой оболочки кишечника, что приводит к повышению проницаемости кишечного барьера, нарушению всасывания/секреции воды и электролитов, а также дефекту специфических транспортных механизмов в кишечнике, включая абсорбцию ЖК. Наличие воспалительного процесса или резекции ПК уменьшает или устраняет зону всасывания ЖК, в результате чего их большое количество попадает в толстую кишку, что, в свою очередь, приводит к развитию мальабсорбции ЖК 1-го типа (рис. 2). Повышенные концентрации ЖК в толстой кишке обладают цитотоксическим эффектом, ускоряют продвижение каловых масс и усиливают позывы к дефекации [8]. Кроме того, при повреждении эпителиального барьера толстой кишки ХДХК и ДХК, достигая базолатеральной мембраны колоноцитов, индуцируют активность циклического аденозинмонофосфата и секрецию Cl⁻, что приводит к развитию секреторного типа диареи (основная характеристика хологенной диареи) [21]. Золотым стандартом

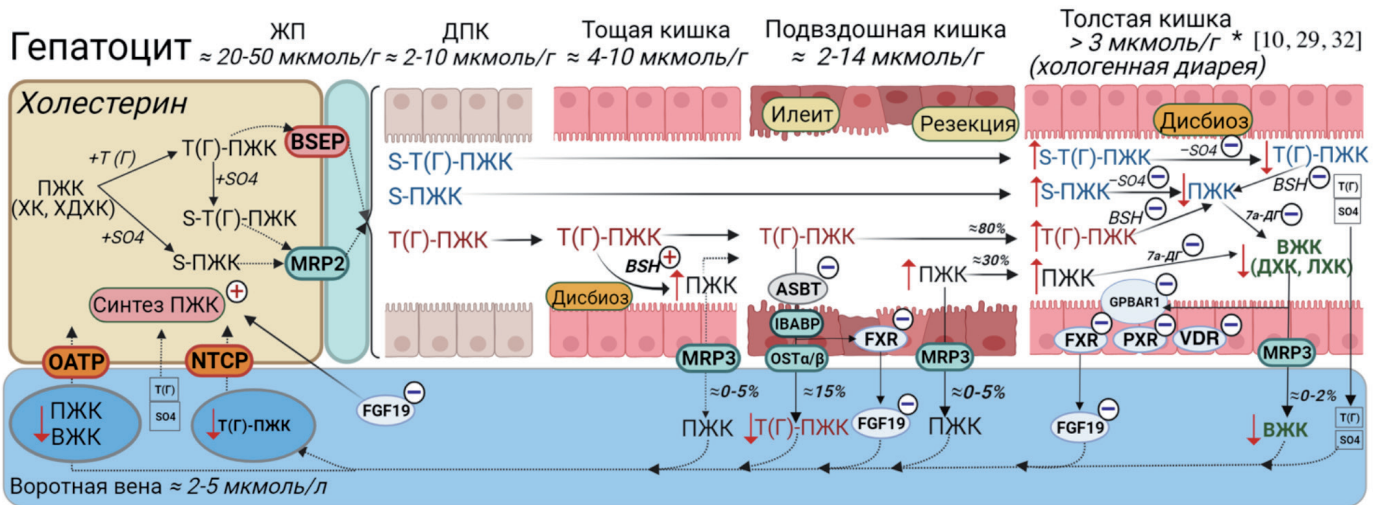


Рис. 2. Метаболизм желчных кислот (ЖК) при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК); 7- α -ДГ – 7- α -дегидроксилаза, ВЖК – вторичные желчные кислоты, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ДХК – дезоксихолевая кислота, ЖП – желчные протоки, ЛХК – литохолевая кислота, Т(Г) – таурин (глицин), Т(Г)-ПКЖ – тауро(глико)-конъюгаты первичных желчных кислот, ПКЖ – первичные желчные кислоты, ХДХК – хенодезоксихолевая кислота, ХК – холевая кислота, ASBT (англ. apical sodium dependent bile acid transporter) – апикальный натрий-зависимый транспортер ЖК, BSEP (англ. bile salt export pump) – помпа, экспортирующая ЖК, BSH (англ. bile salt hydrolase) – бактериальные гидролазы, FGF19 (англ. fibroblast growth factor 19) – фактор роста фибробластов 19, FXR (англ. farnesoid X receptor) – фарнезоидный X рецептор, GPBAR1 (англ. G protein-coupled bile acid receptor 1) – G-белок-связанный мембранный рецептор ЖК, IBABP (англ. ileal bile acid-binding protein) – подвздошный протеин, связывающий ЖК, MRP2 (англ. multiple drug resistance protein 2) – белок 2-го типа, связанный с множественной лекарственной устойчивостью, MRP3 (англ. multiple drug resistance protein 3) – белок 3-го типа, связанный с множественной лекарственной устойчивостью, NTCP (англ. sodium taurocholate cotransporting polypeptide) – синусоидальный полипептид, транспортирующий таурохолат натрия, OATP (англ. organic anion-transporting polypeptide) – органический анион-транспортирующий полипептид, OST α/β (англ. organic solute transporter alpha-beta) – гетеродимерный транспортер α/β , PXR (англ. pregnane X receptor) – прегнанный X рецептор, S-ПКЖ – сульфатированные ПКЖ, S-T(Г)-ПКЖ – сульфатированные тауро (глико)-конъюгаты ПКЖ, VDR (англ. vitamin D receptor) – рецептор витамина D; * значения концентраций общих ЖК

Примечание: при ВЗК за счет дисбиотической микробиоты (синдром избыточного бактериального роста, СИБР) в тощей кишке часть пула Т(Г)-ПКЖ претерпевает преждевременное и усиленное деконъюгирование BSH, в результате чего повышенное количество токсичных неконъюгированных ПКЖ попадает в подвздошную кишку; часть Т(Г)-ПКЖ, не подвергшаяся воздействию СИБР, поступая в подвздошную кишку, вследствие снижения экспрессии ASBT (илеит, резекция) не абсорбируется илеоцитами, и повышенное содержание люминальных конъюгированных, неконъюгированных и неизмененного количества сульфатированных ПКЖ попадает в толстую кишку. Дисбиоз микробиоты толстой кишки при ВЗК приводит к снижению деконъюгации и 7 α -дегидроксилирования ПКЖ, в результате чего не происходит их эффективной микробной трансформации во ВЖК и увеличивается внутрипросветная концентрация конъюгированных и неконъюгированных ПКЖ, что приводит к развитию хологенной диареи. Сульфатированные ПКЖ также вследствие дисбиоза эффективно не проходят реакцию десульфатирования и в большом количестве экскретируются с калом. Снижение образования ВЖК приводит к недостаточной активации GPBAR1, FXR, PXR и VDR, что, в свою очередь, вызывает нарушение иммунного гомеостаза кишечника, прогрессирование дисбиоза и воспаления при ВЗК

диагностики мальабсорбции ЖК признается тест с таурин-75-селен-гомохолевой кислотой (SeHCAT, в России недоступен для использования), также могут применяться ^{14}C -гликохолатный дыхательный тест, определение сывороточных уровней 7 α C4 (7 α -гидрокси-4-холестен-3-она) и FGF-19, содержания ЖК в кале [22].

Мальабсорбция ЖК при БК была впервые описана в 1967 г. А.Е. Hofmann у пациентов, перенесших резекцию ПК [23]. Удаление части ПК значительно сокращает время прохождения ЖК и препятствует их адекватному всасыванию. При длине резецированного участка менее 100 см возникает значительная потеря ЖК, в то время как при длине более 100 см наблюдается существенное снижение интрадуоденального пула ЖК, нарушение всасывания жиров и развитие стеатореи [4, 24]. Важно

отметить, что стеаторея при мальабсорбции ЖК у пациентов с ВЗК может возникать на фоне СИБР, вызывая преждевременное и усиленное деконъюгирование первичных ЖК, нарушая их способность образовывать мицеллы с пищевыми липидами [4].

При поражении дистального отдела ПК, где нарушается активная реабсорбция конъюгированных ЖК, возникает тяжелая мальабсорбция ЖК, тогда как при локализации БК только в толстой кишке нарушения всасывания ЖК не происходит. Исследование М. Camilleri и соавт. продемонстрировало, что 50% пациентов с БК с терминальным илеитом или резекцией ПК имели высокий уровень сывороточного маркера 7 α C4, тесно связанного с фекальной потерей ЖК, по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы (622,1, 955,1 и 125,1 нг/мл соответственно) [25]. Аналогичным



образом, повышенный уровень $7\alpha\text{C}_4$ отмечался у 23% детей с БК, из которых 70% были с хронической диареей и только 15% – без нарушений стула [26]. В исследовании R. Battat и соавт. также было показано, что практически у всех пациентов с БК с диареей, но с низким уровнем активности заболевания, отмечался повышенный уровень сывороточного $7\alpha\text{C}_4$, что позволяет предположить: мальабсорбция ЖК, не связанная с воспалением в кишечнике, может служить основной причиной диареи у этих пациентов. Авторы отметили, что пороговая концентрация сывороточного $7\alpha\text{C}_4$ более 48,3 нг/мл определяет пациентов с диареей, обусловленной мальабсорбцией ЖК [27]. В работе M. Lenicek и соавт. было показано, что у пациентов с БК толстой кишки содержание сывороточного $7\alpha\text{C}_4$ не отличалось от здоровых лиц контроля, у пациентов с терминальным илеитом без хирургического лечения было в 2 раза выше по сравнению с контролем, в то время как у пациентов с БК, перенесших умеренную и обширную (более 70 см) резекцию дистального отдела ПК, соответственно, в 5 или 20 раз выше. Напротив, концентрация FGF19 была ниже у пациентов с БК и мальабсорбцией ЖК по сравнению с пациентами без нарушений всасывания ЖК, так как уровни FGF19 в сыворотке обратно пропорциональны уровням $7\alpha\text{C}_4$ [28].

Результаты исследования профиля ЖК у пациентов с БК показали повышенное содержание конъюгированных и сниженную концентрацию вторичных ЖК в кале пациентов с терминальным илеитом и илеоколитом [29]. Снижение фекальной концентрации ЖК у пациентов с ВЗК коррелировало с высоким уровнем воспалительной активности в кишечнике [30]. В исследовании N.S. Ding и соавт. было показано, что пациенты с БК с более высоким уровнем сывороточной ДХК имеют более эффективный ответ на анти-ФНО-терапию по сравнению с пациентами с БК с низким уровнем ДХК и высокими концентрациями первичных ЖК (ХК и ХДХК) в крови [31]. Кроме того, в кале пациентов с активной БК было обнаружено гораздо более высокое содержание 3-ОН-сульфатированных ЖК по сравнению с пациентами в стадии ремиссии и здоровыми лицами контрольной группы [32].

Согласно результатам исследования T.A. Mietinen, диарея у пациентов с ЯК была обусловлена только снижением абсорбции и повышенной потерей воды и электролитов через поврежденную слизистую толстой кишки, но не мальабсорбцией ЖК [33]. В этом же исследовании применение холестирамина не оказало положительного воздействия на общее состояние и диарейный синдром, подтверждая тем самым, что ЖК не играют роли в патогенезе

диареи ЯК, так как заболевание ограничивается толстой кишкой. Однако мальабсорбция ЖК была продемонстрирована у пациентов с ЯК, перенесших проктоколэктомию с формированием илеоанального резервуарного анастомоза, при котором повышается скорость кишечного транзита, снижается площадь всасывающей поверхности ПК и, как следствие, процент реабсорбции ЖК (77,1% против 94,1% здоровых лиц контрольной группы). Кроме того, у этих пациентов отмечалось увеличение экскреции ХК и ХДХК, как следствие сниженной реабсорбции, с заметным уменьшением доли ДХК и ЛХК [34].

Результаты исследований за последние 15 лет демонстрируют, что нарушение захвата ЖК переносчиком ASBT служит наиболее вероятной причиной мальабсорбции ЖК при БК (см. рис. 2). Потеря ASBT при БК обусловлена удалением или разрушением абсорбирующих клеток в дистальном отделе ПК. Исследование J. Jahnle и соавт. показало снижение на 36% экспрессии мРНК ASBT в биоптатах ПК у пациентов с БК как при активном илеите, так и в стадии ремиссии, что позволяет предположить потенциальный механизм мальабсорбции ЖК и диареи вне зависимости от активности заболевания [35]. D. Jung и соавт. установили, что у 69% пациентов с БК отмечается значительное снижение экспрессии ASBT [36]. При этом показано, что активация гена ASBT происходила путем прямого связывания дексаметазона и будесонида с рецепторами глюкокортикоидов в промоторной области гена. Поэтому положительный эффект гормонального лечения БК может быть связан не только с подавлением воспаления слизистой оболочки кишечника, но и с увеличением всасывания ЖК за счет индукции экспрессии ASBT и уменьшением хологенного компонента диареи.

У пациентов с ЯК в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки было отмечено снижение синтеза мРНК других транспортеров ЖК, включая MRP3, MRP4, $\text{OST}\alpha/\beta$, а также ядерных рецепторов PXR и VDR. При этом подавление экспрессии переносчиков и ядерных рецепторов ЖК было значительным при тотальном поражении толстой кишки, особенно во время обострения, но не при левосторонней локализации ЯК [2].

C.M. Dekaney и соавт. было сделано интересное наблюдение, показывающее появление ASBT, IBABP и $\text{OST}\alpha/\beta$ в толстой кишке после илеоцекальной резекции у мышей [37]. Авторы предположили, что аномальная экспрессия транспортеров ЖК может выполнять адаптивную функцию, защищая слизистую толстой кишки от высоких уровней люминальных ЖК в результате резекции ПК.



Рецепторы желчных кислот и иммунный ответ слизистой оболочки кишечника при воспалительных заболеваниях кишечника

Согласно результатам экспериментальных и клинических исследований метаболизма ЖК при ВЗК, биологические эффекты каждой конкретной ЖК зависят от степени гидрофильности, концентрации и продолжительности воздействия ЖК на слизистую оболочку кишечника, эффективности их абсорбции и рецепторного взаимодействия, локализации очага воспаления в кишечнике и, наконец, видовой принадлежности организма хозяина [38]. Соответственно, в зависимости от сочетания различных условий ЖК могут проявлять либо провоспалительные, либо противовоспалительные эффекты.

Показано, что у пациентов с ВЗК снижение реабсорбции первичных ЖК в терминальном отделе ПК приводит как к прямому цитотоксическому повреждению эпителия толстого кишечника за счет избыточной концентрации ХК и ХДХК, так и провоспалительному воздействию вследствие недостаточной активации FXR и PXR. Результаты исследования A. Wilson и соавт. продемонстрировали значительное снижение экспрессии PXR и FXR у пациентов с БК [39]. Значительное снижение экспрессии FXR в проксимальном отделе толстой кишки наблюдалось у пациентов с ЖК с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) – 24% против 56% пациентов с ЖК без ПСХ. При этом экспрессия FXR обратно коррелировала с прогрессированием колит-ассоциированной неоплазии с полной потерей экспрессии рецептора в 38, 50 и 88,5% случаев дисплазии низкой, высокой степени и колоректального рака соответственно [40]. В другом исследовании было показано, что снижение экспрессии гена *FXR* у женщин-носительниц минорного аллеля -1G>T (-1T) (rs56163822) ассоциировано с высоким риском проведения раннего хирургического лечения БК (отношение шансов 6,28; 95% доверительный интервал 3,62–10,90) [41]. У мышей с нокаутом гена *FXR* отмечалась легкая или умеренная клеточная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки, повышенная проницаемость кишечника, СИБР и высокая скорость бактериальной транслокации в брыжеечные лимфатические узлы [42]. Кроме того, у мышей *FXR*^{-/-} отмечалась повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов и тяжелое течение колита, вызванного 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислотой (ТНБС) и декстрансульфатом натрия (ДСН), в то время как применение лиганда FXR – обетихоловой кислоты (INT-747) подавляло экспрессию TNF-α, IL-1β, IL-6 и значительно улучшало течение колита [43].

Установлено, что уменьшение содержания сывороточной ЛХК – основного агониста PXR – приводит к подавлению рецепторной сигнализации ЖК, что вызывает снижение активности детоксифицирующих ферментов (например, CYP3A4) и FGF-19. Клинически это может повлиять на оптимальную дозировку субстратных препаратов CYP3A4 (глюкокортикоидов) у пациентов с БК. Кроме того, сниженный уровень FGF-19 усиливает синтез ЖК в печени, приводя к дальнейшему увеличению люминальной концентрации первичных ЖК и усугублению хологенной диареи при БК [39]. Активация PXR рифаксиминем при ВЗК способствовала подавлению воспалительного сигнального пути NF-κB, стимуляции p38 MAP-зависимой миграции эпителиальных клеток и заживлению слизистой оболочки кишечника [44]. В доклинических исследованиях мыши с дефицитом PXR были более восприимчивы к тяжелому колиту, тогда как активация PXR агонистами подавляла развитие воспаления в кишечнике [2, 45].

Снижение люминального пула вторичных ЖК также вносит вклад в подавление GPBAR1-зависимой сигнализации ЖК и прогрессирование ВЗК, поскольку ДХК и ЛХК являются основными лигандами GPBAR1 в толстой кишке. Результаты исследований S. Cipriani и соавт. показали, что у мышей с нокаутом гена *GPBAR1* возникает нарушение молекулярной структуры плотных межклеточных контактов кишечного эпителия с повышенной экспрессией и аномальным субклеточным распределением зонулина, что приводит к повышению кишечной проницаемости и развитию тяжелого колита [45]. Мыши с дефицитом GPBAR1 были более восприимчивы к ТНБС-индуцированному колиту, имели более высокую скорость транзита кишечного содержимого и частоту дефекаций по сравнению с мышами дикого типа, тогда как активация GPBAR1 синтетическим агонистом BAR501 вызывала сдвиг в фенотипе M1/M2 кишечных макрофагов и снижение уровней провоспалительных цитокинов [44]. Показано, что эндогенные ЖК – ДХК, ЛХК и агонист GPBAR1 – метилхолевая кислота (S-EMCA/INT-777) – могут активировать GPBAR1 и подавлять продукцию TNF-α и IL-12 в макрофагах, индуцированных комменсальными бактериальными антигенами и липополисахаридами при БК [46]. Кроме того, противовоспалительный эффект вторичных ЖК был продемонстрирован на модели хронического воспаления кишечника *in vitro* с использованием культур клеток Caco-2 и HT29-MTX-E12, в которой воздействие ДХК оказывало активирующее влияние на экспрессию генов-мишеней FXR,



а также приводило к восстановлению проницаемости кишечника [47].

На мышинной модели химически индуцированного колита было показано, что введение 3-оксо-ЛХК ингибировало дифференцировку Th17-клеток путем прямого связывания с ROR γ t и увеличивало дифференцировку Treg-клеток в собственной пластине кишечника, облегчая тем самым колит у мышей [12]. Установлено, что у пациентов с ВЗК экспрессия IL-17 была повышена в слизистой оболочке кишечника и сыворотке крови, а также коррелировала с увеличением экспрессии ROR γ t и количеством Th17-клеток, однако фармакологическое ингибирование ROR γ t секукинумабом – моноклональным антителом IL-17A – показало свою неэффективность в лечении пациентов с БК [48].

Желчные кислоты и кишечная микробиота при воспалительных заболеваниях кишечника

Результаты клинических и экспериментальных исследований убедительно свидетельствуют о ключевой роли дисбиоза кишечника в патогенезе иммуноопосредованного воспаления и прогрессировании ВЗК. Таксономический дисбиоз у пациентов с ВЗК характеризуется увеличением количества представителей филумов *Pseudomonadota* (семейства *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae* и *Neisseriaceae*) и *Fusobacteriota*, а также сокращением – *Bacillota* (семейства *Oscillospiraceae* и *Lachnospiraceae*) и *Bacteroidota* [49]. При этом изменения микробиоты у пациентов с БК более выражены и характеризуются уменьшением представленности семейств *Oscillospiraceae* и *Lachnospiraceae*, порядков *Erysipelotrichales*, *Bacteroidales*, *Clostridiales* и вида *Faecalibacterium prausnitzii* и повышением относительного количества бактерий семейств *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*, *Veillonellaceae* и *Fusobacteriaceae*. У пациентов с ЯК было обнаружено снижение численности представителей клостридиального кластера XIVa, *Butyricoccus*, *Agathobacter rectalis*, *F. prausnitzii* и *Roseburia hominis*, в то время как *Ruminococcus gnavus*, *Thomasclavelia ramosa* и *Escherichia coli* представлены в повышенном количестве [50]. Дисбиоз кишечника при ВЗК приводит к уменьшению микробного синтеза короткоцепочечных жирных кислот – ацетата, пропионата и бутирата, которые выступают в качестве метаболического субстрата эпителиальных клеток кишечника, индуцируют дифференцировку Treg-клеток, способствуют поддержанию барьерной функции и иммунного гомеостаза кишечника [51]. При ВЗК, воздействуя на макрофаги,

кишечная микробиота приводит к нарушению регуляции ILC3 и ILC1 и повышенной продукции провоспалительных цитокинов (IL-22, IL-17 и IFN- γ). В модели колита у мышей, колонизированных ВЗК-ассоциированной микробиотой, отмечалось увеличение количества Th17-клеток, IL-17 и IL-22, снижение количества Treg-клеток, IL-10 и TGF- β и развитие более тяжелого воспаления по сравнению с мышами, колонизированными кишечной микробиотой от здоровых доноров [52]. Кроме того, было показано, что в условиях острого воспаления микробиота кишечника посредством метилирования ДНК генов-хозяина приводит к усилению экспрессии генов, связанных с колитом и колоректальным раком генов, включая *API*, *FOSL2* и *FRA1* [53].

Микробиота кишечника в значительной степени регулирует метаболизм ЖК. Деконъюгация и дегидроксилирование первичных ЖК в дистальных отделах тонкой кишки и толстой кишке опосредованы бактериальными BSH, которыми обладают представители родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides* и *Enterococcus*, и бактериальными дегидроксилазами и гидроксистероиддегидрогеназами, характерными для клостридиального кластера XIVa (*Lachnospiraceae*, *Oscillospiraceae* и *Eubacteriaceae*). В отсутствие микробных трансформаций разнообразие пула ЖК уменьшается. Кроме того, микробиота кишечника может не только регулировать вторичный метаболизм ЖК, но и подавлять синтез первичных ЖК в печени посредством активации FXR в ПК [54]. В то же самое время ЖК способны модулировать бактериальный состав микробиоты кишечника. Например, первичные ЖК – холат, тауро- и гликохолат – могут стимулировать прорастание спор *Clostridioides difficile*, однако ХДХК обладает ингибирующим свойством на данный процесс. Вместе с тем вторичная ДХК подавляет рост как спор, так и вегетативных форм *C. difficile*. Установлено, что *C. scindens* способна превращать ХК в ДХК и строго ассоциирована с подавлением колонизации *C. difficile*. Однако на фоне применения цефалоспоринов происходит угнетение анаэробной популяции микроорганизмов и нарушение процессов синтеза вторичных ЖК, что способствует развитию инфекции *C. difficile* [55, 56].

Синергическое взаимодействие ЖК и кишечной микробиоты было подчеркнуто в патогенезе ВЗК [52]. Показано, что содержание представителей *Blautia coccoides*, *Clostridium leptum* и *F. prausnitzii* было значительно снижено у пациентов с ВЗК в стадии ремиссии и обострения, тогда как *Lactobacillus* и *E. coli* – повышено при активной форме заболеваний. При этом за счет уменьшения



численности клостридий и *F. prausnitzii* микробиота кишечника пациентов с ВЗК продемонстрировала нарушенную способность деконъюгировать и преобразовывать ЖК: доля конъюгированных и 3-ОН-сульфатированных ЖК в кале увеличилась, тогда как вторичных ЖК – уменьшилась [32]. S.R. Sinha и соавт. исследовали микробиоту кишечника и ЖК у пациентов с ЯК и семейным аденоматозным полипозом и обнаружили, что относительное количество бактерий семейства *Oscillospiraceae*, а также экспрессия генов бактериальных ферментов, активируемых ЖК, были значительно снижены при ЯК, чем при семейном аденоматозном полипозе. Метаболический профиль люминальных ЖК у пациентов с ЯК показал заметное снижение количества вторичных ЖК (ЛХК, ДХК) и повышение ХДХК, что позволило авторам сделать вывод о потере микробного метаболизма вторичных ЖК при ЯК [57]. В другом исследовании сообщалось, что концентрации ЛХК, ДХК и тауро-ЛХК были значительно снижены при ЯК по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы и достоверно связаны с представителями родов *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Butyrivibrio* и *Clostridium*, тогда как уровни ХК, тауро-ХК, глико- и тауро-ХДХК были повышены и ассоциированы с *Enterococcus*, *Klebsiella* и *Streptococcus* [58]. Клинические испытания показали, что применение УДХК способствовало увеличению численности *F. prausnitzii* и уменьшению – *Ruminococcus gnavus*, а также снижению риска развития колоректальной аденомы у пациентов с ЯК [52].

Рецепторы, активируемые ЖК, и микробиота кишечника также имеют двунаправленное влияние друг на друга. Показано, что введение селективного нестероидного агониста FXR GW4064 мышам с перевязанным общим желчным протоком способствовало подавлению СИБР в дистальном отделе тонкой кишки, а также равномерному распределению окклюдина в межклеточных контактах энтероцитов [59], в то время как введение антагониста FXR – глицин- β -мурихолевой кислоты – приводило к снижению представленности семейств *Lachnospiraceae* и *Lactobacillaceae*, увеличению – *Bacteroidaceae*, *Erysipelotrichaceae* и *Streptococcaceae*, а также классов *Clostridia*, *Actinomycetes* и *Bacilli* [60]. Кроме того, на мышинной модели ВЗК было продемонстрировано, что введение лиганда FXR (INT-747) способствовало подавлению секреции TNF- α в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника, активации синтеза кателицидина и предотвращению развития колита [43].

В 2020 г. R.M. Gadaleta и соавт. провели исследование роли FGF19 и FXR в модуляции кишечной

микробиоты и воспаления. Установлено, что уровень FGF19 был значительно снижен у пациентов с БК с активной формой заболевания по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы. Введение мышам с нокаутом гена *FXR* синтетического аналога белка FGF19 (FGF19-M52) способствовало поддержанию целостности кишечного барьера, снижению количества провоспалительных цитокинов, а также нормализации микробиоты кишечника [61]. В другом исследовании агонист FXR фексарамин продемонстрировал способность восстанавливать активность сигнального пути FXR/FGF15 (аналог человеческого FGF19) и метаболизм ЖК у мышей с химически индуцированным колитом за счет увеличения количества бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты.

Микробиота кишечника может модулировать VDR, изменяя метаболизм ЖК, которые, в свою очередь, служат лигандами и регуляторами экспрессии VDR [52]. В модели ТНБС-индуцированного колита у мышей с делецией *VDR* было показано тяжелое воспаление кишечника с глубоким апоптозом колоноцитов и высокой проницаемостью кишечного барьера. Проникающие через слизистую оболочку кишечника бактерии индуцировали CD11b⁺ CD103⁺ ДК и Th1/Th17 иммунный ответ. Лечение ингибитором каспаз Q-VD-OPh снижало тяжесть колита, апоптоз клеток кишечника и ослабляло Th1/Th17 иммунный ответ, а истощение пула комменсальных бактерий кишечника антибактериальной терапией подавляло индукцию CD11b⁺ CD103⁺ ДК [62]. Показано, что аномальные клетки Панета и пониженный уровень лизоцима могут быть причиной дисбиоза и воспаления кишечника у нокаутных по гену *VDR* мышей, тогда как введение бутирата увеличивало экспрессию *VDR* и уменьшало тяжесть ДСН-индуцированного колита, демонстрируя тем самым двунаправленные эффекты между кишечной микробиотой и *VDR* в патогенезе ВЗК [63].

Отдельного внимания заслуживает влияние микробиоты кишечника и метаболизма ЖК при ПСХ, ассоциированном с ВЗК (ПСХ-ВЗК). Исследование J. Torres и соавт. показало значительное снижение общего пула ЖК в кале у пациентов с ПСХ-ВЗК по сравнению с пациентами только с ВЗК (167,2 мкмоль/л против 282,4 мкмоль/л соответственно, $p=0,021$). Пациенты с ПСХ-ВЗК продемонстрировали увеличение относительного количества представителей родов *Fusobacterium* и *Ruminococcus*, и уменьшение – *Veillonella*, *Dorea*, *Blautia*, *Lachnospira* и *Roseburia* [64]. Интересными представляются данные B.P. Vaughn и соавт.,



показывающие, что пероральное введение ванкомицина пациентам с ПСХ-ВЗК резко снижало концентрацию вторичных ЖК (в основном ДХК) в кале, эффективно блокируя их превращение из первичных ЖК. Снижение вторичной продукции ЖК прекратилось в течение 3 недель после прекращения приема препарата. Кроме того, после введения ванкомицина у пациентов с ПСХ-ВЗК отмечалось увеличение представленности рода *Blautia*, которая оставалась на высоком уровне в течение нескольких недель после прекращения приема препарата [65]. Авторами отмечено, что поскольку первичные ЖК, такие как ХК, служат субстратом для рода *Blautia*, ванкомицин, вероятно, создал благоприятную среду для бактериального роста, что создает перспективы использования данного антибиотика в лечении ПСХ-ВЗК за счет воздействия на кишечную микробиоту и последующий вторичный метаболизм ЖК.

Заключение

Накапливающиеся результаты клинических и экспериментальных исследований убедительно подтверждают, что ЖК представляют собой важные биологически активные молекулы, нарушение молекулярных механизмов метаболизма

и рецепторного взаимодействия которых связано с развитием и прогрессированием ВЗК. Потеря ASBT при БК, обусловленная воспалительным разрушением абсорбирующих клеток или резекцией дистального отдела ПК, приводит к развитию мальабсорбции ЖК 1-го типа, клинически проявляющейся хологенной диареей. Вследствие нарушения состава люминального пула ЖК, а именно избыточного содержания первичных конъюгированных и сульфатированных ЖК и низкой концентрации вторичных ЖК, происходит подавление лиганд-рецепторного взаимодействия с FXR, PXR и GPBAR1 и усиление провоспалительного ответа слизистой оболочки при ВЗК. Нарушение синергического взаимодействия ЖК и микробиоты кишечника влечет за собой дисбиоз, снижение эффективности бактериальной трансформации и рецептор-зависимой сигнализации ЖК, что способствует повышению проницаемости кишечного барьера, активации иммунной системы и формированию порочного круга хронического воспаления при ВЗК. Вместе с тем по-прежнему необходимы дальнейшие исследования метаболического и микробного профиля ЖК при ВЗК, результаты которых могут стать основой для разработки новых патогенетически обоснованных методов диагностики и лечения. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Д.А. Кузнецова – концепция и дизайн статьи, сбор и анализ литературы по базам данных, обработка исходного материала, анализ

и интерпретация результатов, написание текста, создание рисунков; С.В. Лапин – концепция и дизайн статьи, переработка научного и интеллектуального содержания статьи, редактирование текста, оформление рисунков; И.В. Губонина – редактирование и утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Saez A, Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Sánchez-Martínez H, Gonzalez-Granado JM. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1526. doi: 10.3390/ijms24021526.
2. Sun R, Xu C, Feng B, Gao X, Liu Z. Critical roles of bile acids in regulating intestinal mucosal immune responses. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211018098. doi: 10.1177/17562848211018098.
3. Kriaa A, Mariaule V, Jablaoui A, Rhimi S, Mkaouer H, Hernandez J, Korkmaz B, Lesner A, Maguin E, Aghdassi A, Rhimi M. Bile Acids: Key Players in Inflammatory Bowel Diseases? *Cells*. 2022;11(5):901. doi: 10.3390/cells11050901.
4. Vitek L. Bile acid malabsorption in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(2):476–483. doi: 10.1097/MIB.000000000000193.
5. Di Vincenzo F, Puca P, Lopetuso LR, Petito V, Masi L, Bartocci B, Murgiano M, De Felice M, Petronio L, Gasbarrini A, Scaldaferrì F. Bile Acid-Related Regulation of Mucosal Inflammation and Intestinal Motility: From Pathogenesis to Therapeutic Application in IBD and Microscopic Colitis. *Nutrients*. 2022;14(13):2664. doi: 10.3390/nu14132664.
6. Di Ciaula A, Garruti G, Lunardi Baccetto R, Molina-Molina E, Bonfrate L, Wang DQ, Portincasa P. Bile Acid Physiology. *Ann Hepatol*. 2017;16(Suppl 1:s3–s105):s4–s14. doi: 10.5604/01.3001.0010.5493.
7. Евсютина ЮВ, Ивашкин ВТ. Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(2):4–10. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-4-10. [Yevsyutina YuV, Ivashkin VT. [Metabolism of bile acids, liver diseases and microbiome]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(2):4–10. Russian. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-4-10.]
8. Ticho AL, Malhotra P, Dudeja PK, Gill RK, Alrefai WA. Intestinal Absorption of Bile Ac-



- ids in Health and Disease. *Compr Physiol*. 2019;10(1):21–56. doi: 10.1002/cphy.c190007.
9. Ananthanarayanan M, Balasubramanian N, Makishima M, Mangelsdorf DJ, Suchy FJ. Human bile salt export pump promoter is transactivated by the farnesoid X receptor/bile acid receptor. *J Biol Chem*. 2001;276(31):28857–28865. doi: 10.1074/jbc.M011610200.
 10. Northfield TC, McColl I. Postprandial concentrations of free and conjugated bile acids down the length of the normal human small intestine. *Gut*. 1973;14(7):513–518. doi: 10.1136/gut.14.7.513.
 11. Dawson PA, Hubbert M, Haywood J, Craddock AL, Zerangue N, Christian WV, Ballatori N. The heteromeric organic solute transporter alpha-beta, Ostalpha-Ostbeta, is an ileal basolateral bile acid transporter. *J Biol Chem*. 2005;280(8):6960–6968. doi: 10.1074/jbc.M412752200.
 12. Biagioli M, Marchianò S, Carino A, Di Giorgio C, Santucci L, Distrutti E, Fiorucci S. Bile Acids Activated Receptors in Inflammatory Bowel Disease. *Cells*. 2021;10(6):1281. doi: 10.3390/cells10061281.
 13. Inagaki T, Moschetta A, Lee YK, Peng L, Zhao G, Downes M, Yu RT, Shelton JM, Richardson JA, Repa JJ, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(10):3920–3925. doi: 10.1073/pnas.0509592103.
 14. Venkatesh M, Mukherjee S, Wang H, Li H, Sun K, Benecet AP, Qiu Z, Maher L, Redinbo MR, Phillips RS, Fleet JC, Kortagere S, Mukherjee P, Fasano A, Le Ven J, Nicholson JK, Dumas ME, Khanna KM, Mani S. Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4. *Immunity*. 2014;41(2):296–310. doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.014.
 15. Pavek P. Pregnane X Receptor (PXR)-Mediated Gene Repression and Cross-Talk of PXR with Other Nuclear Receptors via Coactivator Interactions. *Front Pharmacol*. 2016;7:456. doi: 10.3389/fphar.2016.00456.
 16. Xiao R, Lei K, Kuok H, Deng W, Zhuang Y, Tang Y, Guo Z, Qin H, Bai LP, Li T. Synthesis and identification of lithocholic acid 3-sulfate as ROR γ ligand to inhibit Th17 cell differentiation. *J Leukoc Biol*. 2022;112(4):835–843. doi: 10.1002/JLB.1MA0122-513R.
 17. Cook DN, Kang HS, Jetten AM. Retinoic Acid-Related Orphan Receptors (RORs): Regulatory Functions in Immunity, Development, Circadian Rhythm, and Metabolism. *Nucl Receptor Res*. 2015;2:101185. doi: 10.11131/2015/101185.
 18. Makishima M, Lu TT, Xie W, Whitfield GK, Doto H, Evans RM, Haussler MR, Mangelsdorf DJ. Vitamin D receptor as an intestinal bile acid sensor. *Science*. 2002;296(5571):1313–1316. doi: 10.1126/science.1070477.
 19. Wang J, Thingholm LB, Skieceviciene J, Rausch P, Kummel M, Hov JR, Degenhardt F, Heinsen FA, Rühlemann MC, Szymczak S, Holm K, Esko T, Sun J, Pricop-Jeckstadt M, Al-Dury S, Bohov P, Bethune J, Sommer F, Ellinghaus D, Berge RK, Hübenthal M, Koch M, Schwarz K, Rimbach G, Hübbe P, Pan WH, Sheibani-Tezerji R, Häslar R, Rosenstiel P, D'Amato M, Cloppenborg-Schmidt K, Künzel S, Laudes M, Marschall HU, Lieb W, Nöthlings U, Karlsten TH, Baines JF, Franke A. Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota. *Nat Genet*. 2016;48(11):1396–1406. doi: 10.1038/ng.3695.
 20. Anbazhagan AN, Priyamvada S, Alrefai WA, Dudeja PK. Pathophysiology of IBD associated diarrhea. *Tissue Barriers*. 2018;6(2):e1463897. doi: 10.1080/21688370.2018.1463897.
 21. Ao M, Sarathy J, Domingue J, Alrefai WA, Rao MC. Chenodeoxycholic acid stimulates Cl⁻ secretion via cAMP signaling and increases cystic fibrosis transmembrane conductance regulator phosphorylation in T84 cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013;305(4):C447–C456. doi: 10.1152/ajpcell.00416.2012.
 22. Fitzpatrick LR, Jenabzadeh P. IBD and Bile Acid Absorption: Focus on Pre-clinical and Clinical Observations. *Front Physiol*. 2020;11:564. doi: 10.3389/fphys.2020.00564.
 23. Hofmann AF. The syndrome of ileal disease and the broken enterohepatic circulation: choleheic enteropathy. *Gastroenterology*. 1967;52(4):752–757.
 24. Aldini R, Roda A, Festi D, Sama C, Mazzella G, Bazzoli F, Morselli AM, Roda E, Barbara L. Bile acid malabsorption and bile acid diarrhea in intestinal resection. *Dig Dis Sci*. 1982;27(6):495–502. doi: 10.1007/BF01296727.
 25. Camilleri M, Nadeau A, Tremaine WJ, Lam-sam J, Burton D, Odunsi S, Sweetser S, Singh R. Measurement of serum 7alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one (or 7alphaC4), a surrogate test for bile acid malabsorption in health, ileal disease and irritable bowel syndrome using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(7):734–e43. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01288.x.
 26. Gothe F, Beigel F, Rust C, Hajji M, Koletzko S, Freudenberg F. Bile acid malabsorption assessed by 7 alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one in pediatric inflammatory bowel disease: correlation to clinical and laboratory findings. *J Crohns Colitis*. 2014;8(9):1072–1078. doi: 10.1016/j.crohns.2014.02.027.
 27. Battat R, Duijvestein M, Vande Casteele N, Singh S, Dulai PS, Valasek MA, Mimms L, McFarland J, Hester KD, Renshaw M, Jain A, Sandborn WJ, Boland BS. Serum Concentrations of 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one Are Associated With Bile Acid Diarrhea in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(13):2722–2730.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.012.
 28. Lenicek M, Duricova D, Komarek V, Gabrysova B, Lukas M, Smerhovský Z, Vitek L. Bile acid malabsorption in inflammatory bowel disease: assessment by serum markers. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):1322–1327. doi: 10.1002/ibd.21502.
 29. Rutgeerts P, Ghooys Y, Vantrappen G. Kinetics of primary bile acids in patients with non-operated Crohn's disease. *Eur J Clin Invest*. 1982;12(2):135–143. doi: 10.1111/j.1365-2362.1982.tb00950.x.
 30. Lee JWJ, Plichta D, Hogstrom L, Borren NZ, Lau H, Gregory SM, Tan W, Khalili H, Clish C, Vlamakis H, Xavier RJ, Ananthakrishnan AN. Multi-omics reveal microbial determinants impacting responses to biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Cell Host Microbe*. 2021;29(8):1294–1304.e4. doi: 10.1016/j.chom.2021.06.019.
 31. Ding NS, McDonald JAK, Perdones-Montero A, Rees DN, Adegbola SO, Misra R, Hendy P, Penez L, Marchesi JR, Holmes E, Sarafian MH, Hart AL. Metabonomics and the Gut Microbiome Associated With Primary Response to Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14(8):1090–1102. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa039.
 32. Duboc H, Rajca S, Rainteau D, Benarous D, Maubert MA, Quervain E, Thomas G, Barbu V, Humbert L, Despras G, Bridonneau C, Dumetz F, Grill JP, Masliah J, Beaugier L, Cosnes J, Chazouillères O, Poupon R, Wolf C, Mallet JM, Langella P, Trugnan G, Sokol H, Seksik P. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2013;62(4):531–539. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302578.
 33. Miettinen TA. The role of bile salts in diarrhoea of patients with ulcerative colitis. *Gut*. 1971;12(8):632–635. doi: 10.1136/gut.12.8.632.
 34. Hakala K, Vuoristo M, Luukkainen P, Järvinen HJ, Miettinen TA. Impaired absorption of cholesterol and bile acids in patients with an ileoanal anastomosis. *Gut*. 1997;41(6):771–777. doi: 10.1136/gut.41.6.771.
 35. Jahnel J, Fickert P, Hauer AC, Högenauer C, Avian A, Trauner M. Inflammatory bowel disease alters intestinal bile acid transporter expression. *Drug Metab Dispos*. 2014;42(9):1423–1431. doi: 10.1124/dmd.114.058065.
 36. Jung D, Fantin AC, Scheurer U, Fried M, Kullak-Ublick GA. Human ileal bile acid transporter gene ASBT (SLC10A2) is transactivated by the glucocorticoid receptor. *Gut*. 2004;53(1):78–84. doi: 10.1136/gut.53.1.78.
 37. Dekaney CM, von Allmen DC, Garrison AP, Rigby RJ, Lund PK, Henning SJ, Helmrath MA. Bacterial-dependent up-regulation of intestinal bile acid binding protein and transport is FXR-mediated following ileo-cecal resection. *Surgery*. 2008;144(2):174–181. doi: 10.1016/j.surg.2008.03.035.



38. Sitkin S, Pokrotnieks J. Bad "Good" Bile Acids and Gut Microbiota Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease: Mice and Humans Are Not the Same. *Dig Dis Sci*. 2021;66(3):925–927. doi: 10.1007/s10620-020-06650-3.
39. Wilson A, Almousa A, Teft WA, Kim RB. Attenuation of bile acid-mediated FXR and PXR activation in patients with Crohn's disease. *Sci Rep*. 2020;10(1):1866. doi: 10.1038/s41598-020-58644-w.
40. Torres J, Bao X, Iuga AC, Chen A, Harpaz N, Ullman T, Cohen BL, Pineton de Chambrun G, Asciutti S, Odin JA, Sachar DB, Gaskins HR, Satchell K, Colombel JF, Itzkowitz SH. Farnesoid X receptor expression is decreased in colonic mucosa of patients with primary sclerosing cholangitis and colitis-associated neoplasia. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(2):275–282. doi: 10.1097/MIB.0b013e318286ff2e.
41. Wilson A, Wang Q, Almousa AA, Jansen LE, Choi YH, Schwarz UI, Kim RB. Genetic variation in the farnesoid X-receptor predicts Crohn's disease severity in female patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):11725. doi: 10.1038/s41598-020-68686-9.
42. Fiorucci S, Carino A, Baldoni M, Santucci L, Costanzi E, Graziosi L, Distrutti E, Biagioli M. Bile Acid Signaling in Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci*. 2021;66(3):674–693. doi: 10.1007/s10620-020-06715-3.
43. Gadaleta RM, van Erpecum KJ, Oldenburg B, Willemsen EC, Renooij W, Murzilli S, Klomp LW, Siersema PD, Schipper ME, Danese S, Penna G, Laverny G, Adorini L, Moschetta A, van Mil SW. Farnesoid X receptor activation inhibits inflammation and preserves the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2011;60(4):463–472. doi: 10.1136/gut.2010.212159.
44. Biagioli M, Carino A, Cipriani S, Francisci D, Marchionò S, Scarpelli P, Sorcini D, Zampella A, Fiorucci S. The Bile Acid Receptor GPBAR1 Regulates the M1/M2 Phenotype of Intestinal Macrophages and Activation of GPBAR1 Rescues Mice from Murine Colitis. *J Immunol*. 2017;199(2):718–733. doi: 10.4049/jimmunol.1700183.
45. Cipriani S, Mencarelli A, Chini MG, Distrutti E, Renga B, Bifulco G, Baldelli F, Donini A, Fiorucci S. The bile acid receptor GPBAR-1 (TGR5) modulates integrity of intestinal barrier and immune response to experimental colitis. *PLoS One*. 2011;6(10):e25637. doi: 10.1371/journal.pone.0025637.
46. Yoneno K, Hisamatsu T, Shimamura K, Kamada N, Ichikawa R, Kitazume MT, Mori M, Uo M, Namikawa Y, Matsuoka K, Sato T, Koganei K, Sugita A, Kanai T, Hibi T. TGR5 signalling inhibits the production of pro-inflammatory cytokines by in vitro differentiated inflammatory and intestinal macrophages in Crohn's disease. *Immunology*. 2013;139(1):19–29. doi: 10.1111/imm.12045.
47. van der Lugt B, Vos MCP, Grootte Bromhaar M, Ijssennagger N, Vrieling F, Meijerink J, Steengenga WT. The effects of sulfated secondary bile acids on intestinal barrier function and immune response in an inflammatory in vitro human intestinal model. *Heliyon*. 2022;8(2):e08883. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e08883.
48. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, Wehkamp J, Feagan BG, Yao MD, Karczewski M, Karczewski J, Pezous N, Bek S, Bruin G, Mellgard B, Berger C, Londei M, Bertolino AP, Tougas G, Travis SP; Secukinumab in Crohn's Disease Study Group. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2012;61(12):1693–1700. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301668.
49. Шелыгин ЮА, Ивашкин ВТ, Белоусова ЕА, Решетов ИВ, Маев ИВ, Ачкасов СИ, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОА, Бакулин ИГ, Барышева ОЮ, Болихов КВ, Варданян АВ, Веселов АВ, Веселов ВВ, Головенко ОВ, Губонина ИВ, Денисенко ВЛ, Долгушина АИ, Кашников ВН, Князев ОВ, Костенко НВ, Лахин АВ, Макачук ПА, Москалев АИ, Нанаева БА, Никитин ИГ, Никитина НВ, Одинцова АХ, Омеляновский ВВ, Ощепков АВ, Павленко ВВ, Полуэктова ЕА, Ситкин СИ, Сушков ОИ, Тарасова ЛВ, Ткачев АВ, Тимербулатов ВМ, Успенская ЮБ, Фролов СА, Хлынова ОВ, Чашкова ЕЮ, Чеснокова ОВ, Шапина МВ, Шептулин АА, Шифрин ОС, Шкурко ТВ, Щукина ОБ. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(1):10–44. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44. [Shelygin YuA, Ivashkin VT, Belousova EA, Reshetov IV, Maev IV, Achkasov SI, Abdulganieva DI, Alekseeva OA, Bakulin IG, Barysheva OYu, Bolikhov KV, Vardanyan AV, Veselov AV, Veselov VV, Golovenko OV, Gubonina IV, Denisenko VL, Dolgushina AI, Kashnikov VN, Knyazev OV, Kostenko NV, Lakhin AV, Makarchuk PA, Moskaev AI, Nanaeva BA, Nikitin IG, Nikitina NV, Odintsova AK, Omelyanovskiy VV, Oshchepkov AV, Pavlenko VV, Poluektova EA, Sitkin SI, Sushkov OI, Tarasova LV, Tkachev AV, Timerbulatov VM, Uspenskaya YuB, Frolov SA, Khlynova OV, Chashkova EYu, Chesnokova OV, Shapina MV, Sheptulin AA, Shifrin OS, Shkurko TV, Shchukina OB. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(1):10–44. doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44.]
50. Yu S, Sun Y, Shao X, Zhou Y, Yu Y, Kuai X, Zhou C. Leaky Gut in IBD: Intestinal Barrier – Gut Microbiota Interaction. *J Microbiol Biotechnol*. 2022;32(7):825–834. doi: 10.4014/jmb.2203.03022.
51. Zheng L, Wen XL, Duan SL. Role of metabolites derived from gut microbiota in inflammatory bowel disease. *World J Clin Cases*. 2022;10(9):2660–2677. doi: 10.12998/wjcc.v10.i9.2660.
52. Yang M, Gu Y, Li L, Liu T, Song X, Sun Y, Cao X, Wang B, Jiang K, Cao H. Bile Acid – Gut Microbiota Axis in Inflammatory Bowel Disease: From Bench to Bedside. *Nutrients*. 2021;13(9):3143. doi: 10.3390/nu13093143.
53. Ansari I, Raddatz G, Gutekunst J, Ridnik M, Cohen D, Abu-Remaih M, Tuganbaev T, Shapiro H, Pikarsky E, Elinav E, Lyko F, Bergman Y. The microbiota programs DNA methylation to control intestinal homeostasis and inflammation. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):610–619. doi: 10.1038/s41564-019-0659-3.
54. Larabi AB, Masson HLP, Bäuml A. Bile acids as modulators of gut microbiota composition and function. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2172671. doi: 10.1080/19490976.2023.2172671.
55. Marion S, Studer N, Desharnais L, Menin L, Escrig S, Meibom A, Hapfelmeier S, Bernier-Latmani R. In vitro and in vivo characterization of *Clostridium scindens* bile acid transformations. *Gut Microbes*. 2019;10(4):481–503. doi: 10.1080/19490976.2018.1549420.
56. Łukawska A, Mulak A. Impact of Primary and Secondary Bile Acids on *Clostridioides difficile* Infection. *Pol J Microbiol*. 2022;71(1):11–18. doi: 10.33073/pjm-2022-007.
57. Sinha SR, Haileselassie Y, Nguyen LP, Troppini C, Wang M, Becker LS, Sim D, Jarr K, Spear ET, Singh G, Namkoong H, Bittinger K, Fischbach MA, Sonnenburg JL, Habtezion A. Dysbiosis-Induced Secondary Bile Acid Deficiency Promotes Intestinal Inflammation. *Cell Host Microbe*. 2020;27(4):659–670.e5. doi: 10.1016/j.chom.2020.01.021.
58. Yang ZH, Liu F, Zhu XR, Suo FY, Jia ZJ, Yao SK. Altered profiles of fecal bile acids correlate with gut microbiota and inflammatory responses in patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2021;27(24):3609–3629. doi: 10.3748/wjg.v27.i24.3609.
59. Pineda Torra I, Claudel T, Duval C, Kosykh V, Fruchart JC, Staels B. Bile acids induce the expression of the human peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene via activation of the farnesoid X receptor. *Mol Endocrinol*. 2003;17(2):259–272. doi: 10.1210/me.2002-0120.
60. Zhang L, Xie C, Nichols RG, Chan SH, Jiang C, Hao R, Smith PB, Cai J, Simons MN, Hatzakis E, Maranas CD, Gonzalez FJ, Patterson AD. Farnesoid X Receptor Signaling Shapes the Gut Microbiota and Controls Hepatic Lipid Metabolism. *mSystems*. 2016;1(5):e00070-16. doi: 10.1128/mSystems.00070-16.
61. Gadaleta RM, Garcia-Irigoyen O, Cariello M, Scialpi N, Peres C, Vetrano S, Fiorino G, Danese S, Ko B, Luo J, Porru E, Roda A, Sabà C, Moschetta A. Fibroblast Growth Factor 19 modulates intestinal microbiota and inflammation in presence of Farnesoid X Re-



- ceptor. EBioMedicine. 2020;54:102719. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102719.
62. He L, Liu T, Shi Y, Tian F, Hu H, Deb DK, Chen Y, Bissonnette M, Li YC. Gut Epithelial Vitamin D Receptor Regulates Microbiota-Dependent Mucosal Inflammation by Suppressing Intestinal Epithelial Cell Apoptosis. Endocrinology. 2018;159(2):967–979. doi: 10.1210/en.2017-00748.
63. Wu S, Zhang YG, Lu R, Xia Y, Zhou D, Petrof EO, Claud EC, Chen D, Chang EB, Carmeliet G,

- Sun J. Intestinal epithelial vitamin D receptor deletion leads to defective autophagy in colitis. Gut. 2015;64(7):1082–1094. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307436.
64. Torres J, Palmela C, Brito H, Bao X, Ruiqi H, Moura-Santos P, Pereira da Silva J, Oliveira A, Vieira C, Perez K, Itzkowitz SH, Colombel JF, Humbert L, Rainteau D, Cravo M, Rodrigues CM, Hu J. The gut microbiota, bile acids and their correlation in primary sclerosing cholangitis associated with inflam-

- matory bowel disease. United European Gastroenterol J. 2018;6(1):112–122. doi: 10.1177/2050640617708953.

65. Vaughn BP, Kaiser T, Staley C, Hamilton MJ, Reich J, Graiziger C, Singroy S, Kabage AJ, Sadowsky MJ, Khoruts A. A pilot study of fecal bile acid and microbiota profiles in inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. Clin Exp Gastroenterol. 2019;12:9–19. doi: 10.2147/CEG.S186097.

Bile acid dysmetabolism in inflammatory bowel diseases

D.A. Kuznetsova¹ • S.V. Lapin¹ • I.V. Gubonina²

Aim: To summarize the state-of-the-art data on the molecular mechanisms of bile acid (BA) synthesis and absorption, their impaired absorption and receptor-dependent signaling, as well as on the effects of the gut microbiota on BA metabolism in inflammatory bowel diseases (IBD).

Key messages: BA malabsorption is one of the relevant mechanisms in the development of diarrhea in IBD. It may occur due to various disorders of the ileum, such as terminal ileitis, ileocolitis or ileocecal resection in Crohn's disease and ileoanal reservoir in ulcerative colitis. Molecular mechanisms of BA malabsorption in IBD are related to a defect in the BA uptake by the apical sodium dependent bile acid transporter (ASBT), as well as to a decrease in the expression of pregnane X receptor (PXR) and farnesoid X receptor (FXR), whose activation by glucocorticoids results in an increase in the BA reabsorption in the ileum and a decrease in hologenic diarrhea. The metabolic profile of luminal BA in IBD is characterized by an increased content of conjugated and 3-OH-sulfated BA and reduced levels of secondary BA. The decrease in the relative abundance of the *Lachnospiraceae* and *Oscillospiraceae* spp. in IBD patients leads to a decrease in the efficiency of microbial biotransformation of BA. Changes in the BA metabolic profile in IBD affect the gut microbiota, and impaired interaction with the FXR, PXR, G protein-coupled bile acid receptor (GPBAR1), retinoid-related orphan receptors

(RORs) and vitamin D receptor (VDR) results in a pro-inflammatory response and increased intestinal permeability, bacterial translocation, and IBD progression. BA metabolism in IBD-associated primary sclerosing cholangitis (PSC-IBD) is characterized by a significant decrease in the luminal BA pool, and the microbiota composition is remarkable for an increase in the relative abundance of *Fusobacterium* and *Ruminococcus* spp., and a decrease in *Veillonella*, *Dorea*, *Blautia*, *Lachnospira* and *Roseburia*.

Conclusion: Disordered synergistic interplay of BA with intestinal microbiota results in disruption of the ligand-receptor interaction and BA metabolic transformation, which contributes to the activation of the immune system, formation of a vicious circle of chronic inflammation and IBD progression. Further studies into mutual influence of the gut microbiota, BA metabolism and receptor signaling may promote the development of new methods for the diagnosis and treatment of IBD.

Key words: bile acids, bile acid metabolism, bile acid malabsorption, gut microbiota, FXR, GPBAR1, PXR, RORγt, VDR, inflammatory bowel diseases

For citation: Kuznetsova DA, Lapin SV, Gubonina IV. Bile acid dysmetabolism in inflammatory bowel diseases. Almanac of Clinical Medicine. 2023;51(1):1–13. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-007.

Received 4 April 2023; revised 21 April 2023; accepted 24 April 2023; published online 10 May 2023

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

D.A. Kuznetsova, the paper concept and design, literature collection and analysis, data management, analysis and interpretation of the results, text writing, preparation of the illustrations; S.V. Lapin, the paper concept and design, processing of the scientific and intellectual content of the manuscript, text editing, preparation of the illustration; I.V. Gubonina, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Daria A. Kuznetsova – MD, PhD, Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Laboratory of Autoimmune Diseases Diagnostics, Center of Molecular Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5318-354X>

✉ Ul. L'va Tolstogo 6–8, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation. E-mail: lariwar@mail.ru

Sergey V. Lapin – MD, PhD, Head of Laboratory of Autoimmune Diseases Diagnostics, Center of Molecular Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>. E-mail: svlapin@mail.ru

Irina V. Gubonina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy No. 2 (Postgraduate Training)²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>. E-mail: giv70@bk.ru

¹Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; ul. L'va Tolstogo 6–8, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov; ul. Akademika Lebedeva 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation



Обзор

Инсульт и периферическая вестибулопатия в рамках острого вестибулярного синдрома

Исакова Е.В.¹

Исакова Елена Валентиновна –
д-р мед. наук, профессор
кафедры неврологии факультета
усовершенствования врачей¹; ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-0804-1128>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2,
Российская Федерация.
E-mail: isakovael@mail.ru

Обзор посвящен проблеме дифференциальной диагностики инсульта и периферической вестибулопатии при развитии у пациентов острого вестибулярного головокружения. Ранее инсульт в вертебрально-базилярном бассейне, проявляющийся симптомом так называемого изолированного головокружения, считали чрезвычайно редким, а симптоматику связывали с поражением периферического отдела вестибулярного анализатора. В последнее время, напротив, появляется все больше доказательств того, что симптом изолированного головокружения часто связан с центральным поражением вестибулярного анализатора. Автор приводит примеры опубликованных клинических наблюдений острого нарушения мозгового кровообращения, единственным проявлением которого было остро развившееся вестибулярное головокружение. Оно также может быть симптомом инсульта полушарной локализации за счет повреждения вестибуло-кортикальных путей, связывающих вестибулярные ядра с корой теменной доли. Эти наблюдения расширяют взгляды на общепринятую классическую патогномичную картину центрального вестибулярного головокружения, согласно которой его развитие обусловлено исключительно очагом поражения вещества головного мозга при инсульте в вертебрально-базилярном бассейне.

В случае развития инсульта в вертебрально-базилярном бассейне современные клинические оценочные шкалы и тесты (шкала NIHSS, тест FAST), используемые при диагностике острого

инсульта, часто оказываются нечувствительными, а нейровизуализационное исследование, в том числе с применением магнитно-резонансной томографии головного мозга в режиме DWI, может давать ложноотрицательный результат. Наиболее информативным методом дифференциальной диагностики при остром вестибулярном синдроме признано отоневрологическое обследование, включающее определение особенностей нистагма и пробу Хальмаги для оценки вестибулоокулярного рефлекса и пособия непосредственно «у постели больного» (например, тесты, входящие в протокол HINTS Plus). В этой связи подчеркнута важность освоения навыков отоневрологического осмотра специалистами-неврологами региональных сосудистых центров и отделений для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения.

Ключевые слова: головокружение, вестибулярное головокружение, изолированное вестибулярное головокружение, инсульт в вертебрально-базилярном бассейне

Для цитирования: Исакова ЕВ. Инсульт и периферическая вестибулопатия в рамках острого вестибулярного синдрома. Альманах клинической медицины. 2023;51(1):14–22. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-003.

Поступила 16.02.2023; доработана 28.02.2023; принята к публикации 06.03.2023; опубликована онлайн 22.03.2023

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Пациент, предъявляющий жалобы на головокружение, традиционно считается диагностически сложным. Способствует этому и многозначность самого термина «головокружение», которым обозначаются различные состояния. Принято выделять вестибулярное (истинное) головокружение, ощущение слабости и приближающейся потери сознания (предобморочное состояние), нарушение равновесия и походки (неустойчивость) и психогенное головокружение. Согласно общепринятому определению, головокружение (вертиго) – ощущение нарушенной ориентации

тела в пространстве или мнимого движения собственного тела либо окружающей обстановки. При этом вестибулярное головокружение может быть центральным (поражение вестибулярных ядер ствола мозга и их связей с другими отделами головного мозга) или периферическим (повреждение вестибулярного нерва и лабиринта). При центральном головокружении в большинстве случаев одновременно отмечаются и другие симптомы, связанные с поражением ствола головного мозга, мозжечка, включая глазодвигательные и бульбарные расстройства, нарушения чувствительности, атаксию [1].



По грубым оценкам, 2% взрослого населения планеты ежегодно обращаются за медицинской помощью по поводу симптомов умеренного или сильного головокружения, треть из них имеет характеристики вестибулярного [2]. По данным крупных популяционных исследований, головокружение (включая вертиго) ежегодно отмечается у 15–20% взрослых. Распространенность вестибулярного головокружения увеличивается с возрастом и в 2–3 раза выше у женщин, чем у мужчин [3].

В 1998 г. J.R. Hotson и R.W. Baloh ввели термин «острый вестибулярный синдром» для обозначения внезапного начала острого «непрерывного» головокружения длительностью более 24 часов, связанного с тошнотой, рвотой и непереносимостью движений головы [4]. Спустя четверть века проблема дифференциальной диагностики остро развившегося головокружения и неустойчивости все еще остается сложной задачей.

В настоящей обзорной статье мы обобщили современные подходы к решению проблемы дифференциальной диагностики инсульта и периферической вестибулопатии при развитии у пациентов острого вестибулярного головокружения.

Вестибулярное головокружение при инсульте. Симптом изолированного головокружения

В своем обзоре 2020 г. A. Zwergal и M. Dieterich приводят современные данные, согласно которым около 25% пациентов с головокружением, поступивших в отделения неотложной медицинской помощи, имели потенциально опасный для жизни диагноз, в том числе инсульт (до 15%) [5]. Авторы более ранних публикаций указывали на небольшую долю острых цереброваскулярных событий у пациентов с жалобами на головокружение и неустойчивость. Так, ретроспективный анализ результатов обследования 1666 пациентов старше 44 лет с острым вестибулярным головокружением, поступивших в стационар по каналам экстренной помощи, выявил 3,2% случаев инсульта либо транзиторной ишемической атаки (ТИА) [6]. Еще более редким, даже раритетным, событием ранее представлялся инсульт в вертебрально-базилярном бассейне, проявляющийся симптомом так называемого изолированного головокружения. Таковым считалось расстройство, связанное преимущественно с поражением периферического отдела вестибулярного анализатора. В том же популяционном исследовании [6] инсульт был причиной изолированного вестибулярного головокружения лишь в 0,7% случаев, когда,

возможно, имело место избирательное поражение вестибулярного пути, узелка или клочка мозжечка, вестибулярных ядер, области входа вестибулярного нерва в ствол мозга, островковой доли. Авторы заключили, что изолированное головокружение – сильный прогностический фактор отсутствия цереброваскулярного события в качестве причины экстренной госпитализации [6].

В последнее время, напротив, появляется все больше доказательств того, что симптом изолированного головокружения часто связан с центральным поражением вестибулярного анализатора. По данным B.B. Navi и соавт., среди пациентов с головокружением, госпитализированных по скорой помощи, доля пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) составила 4,1% (37 из 907 больных) [7]. Анализ историй болезни пациентов с изолированным головокружением в отделении неотложной помощи, проведенный J.S. Kim и соавт., показал наличие острого инсульта у 4,5% (55 из 1239) больных; в большинстве случаев (96,3%) инсульт был ишемического характера с частым (29,1%) поражением мозжечка, при этом его значимыми предикторами выступали наличие факторов сердечно-сосудистого риска и возраст более 65 лет [8]. В другом исследовании корейских авторов вестибулярное головокружение без иных неврологических нарушений нередко регистрировали при инфарктах ствола головного мозга и мозжечка [9].

В обзоре, посвященном анализу вестибулярного головокружения при инсульте и вестибулярном нейроните, В.А. Парфенов и соавт. констатируют, что симптом изолированного головокружения отмечается у каждого десятого пациента с инфарктом мозжечка, а «у 4 из 5 пациентов имеется инфаркт в бассейне медиальных ветвей задней нижней мозжечковой артерии с вовлечением узелка (*nodulus*)» [10]. Симптоматика изолированного головокружения (вестибулярный псевдонеуронит) может развиваться при небольших очаговых ишемических поражениях, локализующихся в области нижней ножки мозжечка, в области узелка, при входе ствола лицевого нерва на границе среднего и продолговатого мозга [10]. По данным популяционного исследования М.А. Тупа и соавт., изолированное головокружение и/или атаксия составляют значительный процент в структуре нетипичных ТИА, сопряженных с поздним обращением за медицинской помощью, неадекватной терапией, а также высоким кратко- и долгосрочным риском инсульта [11].

Дифференциальная диагностика остро развившегося головокружения имеет большое практическое значение для определения тактики ведения больного на этапе приемного отделения. В рутинной клинической практике синдром изолированного системного головокружения, связанного с развитием ОНМК, нередко ошибочно трактуется как периферическая вестибулопатия или вестибулярная мигрень. Недооценка головокружения как признака ОНМК особенно часто встречается, когда во главу угла ставится слепое следование прописанным стандартами подходам к ведению больных с ОНМК, включая оценку данных компьютерной томографии головного мозга [9].

Особенности дифференциальной диагностики симптома головокружения с использованием нейровизуализационных методов

Выявление инсульта вызывает наибольшие сложности в случаях, когда другие симптомы и признаки поражения центральной нервной системы не очевидны. Несмотря на то что в последние десятилетия высокотехнологичные методы нейровизуализации бурно развивались, при исследовании все еще может не обнаруживаться значительная часть острых инсультов, особенно в острейшем периоде или при малых размерах очага. По мнению экспертов, на этапе отделения неотложной медицинской помощи исследователи с высокой вероятностью пропускают, то есть не диагностируют, небольшие инсульты, вызывающие изолированное головокружение [12].

Широко и повсеместно используемая рентгеновская компьютерная томография может пропустить до 60% случаев острого инсульта в вертебрально-базилярном бассейне [13]. В связи с этим некоторые авторы призывают для исключения ишемического инсульта у больных с острым вестибулярным синдромом не применять рентгеновскую компьютерную томографию, но использовать только магнитно-резонансную томографию (МРТ) в режиме DWI [14]. Вместе с тем метод МРТ также имеет ограничения: во многих больницах он недоступен для неотложной помощи; кроме того, в ряде ситуаций он характеризуется недостаточной чувствительностью при диагностике ОНМК в вертебрально-базилярном бассейне [15]. Так, при анализе результатов МРТ в режиме DWI пациентов, обратившихся в отделение неотложной помощи в течение 2–6 часов после возникновения сильного головокружения, показатели при исследовании не отражали

какой-либо патологии. Повторно проведенное МРТ, выполненное через 24 часа, уже констатировало наличие инфаркта мозжечка. Авторы предположили, что структурные изменения при нейровизуализации «задерживаются в своем проявлении», по сравнению с клиническими симптомами поражения головного мозга, очевидными при обращении пациента к врачу. С учетом высокой вероятности ложноотрицательных результатов МРТ в режиме DWI при остром ишемическом инсульте у пациентов с симптомом остро развившегося изолированного головокружения или неустойчивости рекомендовано повторять МРТ-исследование через 24 часа [16].

В исследовании, проведенном в специализированном центре лечения инсульта, из 105 пациентов с острым вестибулярным синдромом с изолированным головокружением или с симптоматикой головокружения и другими неврологическими симптомами (включая нистагм, тошноту/рвоту, непереносимость движения головой, неустойчивую походку) у 15 был диагностирован инсульт. Очаговые неврологические симптомы присутствовали только у 27%. Ложноотрицательные результаты исходных исследований при проведении ранней МРТ в режиме DWI (6–48 часов) были получены в половине случаев – статистически значимо чаще при малых размерах очага поражения, чем при больших (53% (n = 8/15) против 7,8% (n = 7/90), p < 0,001) [17].

Информативность анамнестических данных, клинического осмотра и оценочных шкал в диагностике инсульта при остром вестибулярном синдроме

Сегодня исследователи сходятся во мнении, что при наличии острого вестибулярного синдрома важно проведение комплексного клинического обследования больного. По-прежнему тщательный сбор анамнеза и медицинский осмотр имеют решающее значение для точной диагностики состояний, связанных с головокружением, включая оценку триггеров, продолжительности, сопутствующих симптомов и др. Правильная тактика клинического обследования пациента с головокружением во многом способствует установлению верного диагноза. Переоценить важность данного этапа невозможно, так как именно он должен ответить на вопросы, где может быть повреждена вестибулярная система и какой уровень вестибулярной компенсации имеет пациент на момент обращения [18, 19].

Трактовка состояния пациента в немалой степени основывается на анализе субъективных



симптомов (жалоб). В случае истинного головокружения (вертиго) пациент подробно расскажет врачу об иллюзии вращения или перемещения окружающих его предметов либо самого себя вокруг них, при этом ощущение не всегда будет строго постоянным – оно может изменяться по интенсивности, иметь какие-то провоцирующие факторы, например, положение собственного тела или головы, какие-то определенные движения. Отметим, что сегодня как вестибулярное головокружение оценивается и чувство дереализации в пространстве. Вышеописанная симптоматика сопровождается, как правило, неустойчивостью, имеют место вегетативные проявления в виде тошноты, рвоты, нарушения гидратации кожи, нестабильные показатели системной гемодинамики, включая артериальное давление, частоту сердечных сокращений.

При психогенном головокружении больной может называть головокружением симптомы, связанные с неустойчивостью, предобморочными ощущениями, вдруг внезапно развившейся резкой слабостью, спутанностью; описывать их как «проваливания», «вокруг все плывет», «качка на корабле», «окружающее как в тумане»; симптомы «головокружения» могут возникать исключительно при определенных обстоятельствах, например, в метро, на мосту, в замкнутом пространстве или, наоборот, в многолюдном месте, выход из которого может быть затруднен, и т.п.

Традиционно применяемые клинические оценочные шкалы и тесты, входящие в действующие протоколы ведения больных с ОНМК, нередко оказываются нечувствительными при диагностике острого инсульта в вертебрально-базилярном бассейне. Скрининговый тест «лицо, рука, речь» (англ. Face, Arm, Speech Test, FAST) не предоставляет необходимой информации об инсульте в вертебрально-базилярном бассейне, а повсеместно используемая шкала инсульта Национального института здоровья (англ. National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) не включает головокружение или вертиго как проявление инсульта или ТИА. Неспособность своевременно распознать острый инсульт может привести к выходу за пределы «окна терапевтических возможностей». Вместе с тем низкая оценка по шкале NIHSS (<5 баллов), которую получают большинство пациентов с инсультом с изолированным симптомом головокружения, указывает на отсутствие показаний к реперфузионной терапии.

Для оценки тяжести инсульта в вертебрально-базилярном бассейне можно применять модифицированный, расширенный вариант шкалы

Национального института здоровья – e-NIHSS (англ. expanded NIHSS). В три пункта шкалы добавлены позиции для выявления признаков/симптомов острого церебрального эпизода: горизонтальные движения глаз (1 балл за нистагм и/или синдром Горнера), парез лицевой мускулатуры и бульбарные нарушения (3 балла за парез мягкого нёба или девиацию языка), а также атаксия в конечностях (1 балл за неустойчивость в пробе Ромберга, 2 балла за туловищную атаксию или ретро- либо латеропульсию).

S. Olivato и соавт. провели сравнительное исследование применения шкал NIHSS и e-NIHSS у 22 пациентов с подозрением на инсульт в вертебрально-базилярном бассейне и 25 пациентов с инсультом в каротидном бассейне. Пациенты с инсультом в вертебрально-базилярном бассейне имели оценку по шкале e-NIHSS в среднем на 2 балла выше, чем по шкале NIHSS ($p < 0,05$). Авторы заключили, что шкала e-NIHSS представляет собой практичную модель, ориентированную на выявление инсультов с локализацией в вертебрально-базилярном бассейне, с более высокой чувствительностью в сравнении с классической NIHSS. По мнению авторов, необходимы дальнейшие исследования для обследования большего числа пациентов и определения корреляций между оценкой e-NIHSS и результатами нейровизуализации [20].

Помимо решения вопроса о возможности реперфузии у больных при инсульте в вертебрально-базилярном бассейне, принципиальное значение имеет своевременное начало мероприятий вторичной профилактики, поскольку, как показали результаты метаанализа, проведенного E. Flossmann и P.M. Rothwell, повторный инсульт и осложнения инсульта в вертебрально-базилярном бассейне встречаются так же часто, как и инсульты, поражающие каротидный бассейн кровоснабжения головного мозга [21].

Нейровестибулярное обследование для дифференциального диагноза острого вестибулярного синдрома при инсульте и периферической вестибулопатии

Одним из перспективных диагностических подходов, помогающих внести определенную ясность в дифференциальную диагностику поражения вестибулярного аппарата, признано клиническое нейровестибулярное обследование. Среди наиболее информативных компонентов клинического нейровестибулярного исследования выделяют анализ нистагма, в том числе вызванного провокационными пробами, вестибулоокулярного

рефлекса и вестибулоспинального рефлекса [22]. Диагностически значимой представляется клиническая оценка особенностей нистагма, проба Хальмаги (исследование горизонтального вестибулоокулярного рефлекса), проба с поочередным открытием глаз для выявления возможного вертикального движения в момент открытия (косой девиации), признаков стволовой дисфункции, туловищной атаксии, а также скрининговая проверка слуха [23].

Современные эксперты в области головокружения наиболее ценной считают информацию, полученную при исследовании нистагма. По мнению К. Johkura, это ключ к пониманию патофизиологии развития вестибулярных нарушений у пациента [24]. Нистагм представляет собой непроизвольные быстро повторяющиеся сочетанные, содружественные ритмические колебательные движения или подергивания глазных яблок. Нистагм возникает как проявление нарушения вестибулоокулярного рефлекса, указывая на повреждение либо самой вестибулярной системы на периферическом или центральном уровне, либо ее связей с другими отделами центральной нервной системы. Характеристики нистагма определяют при взгляде прямо, при отведении глаз, по направлению нистагма, влиянию фиксации взгляда на выраженность нистагма. Анализ особенностей нистагма во многих случаях позволяет установить уровень поражения вестибулярной системы.

В дифференциальной диагностике периферического горизонтального и центрального нистагма помогает оценка горизонтального вестибулоокулярного рефлекса при пробе Хальмаги. В случае если результаты пробы Хальмаги неоднозначны, для уточнения проводится тест на подавление вестибулоокулярного рефлекса. Кроме того, при обследовании пациента во время отоневрологического осмотра всегда оценивается маршевая проба (тест Фукуды). Отсутствие изменений при нейровестибулярном исследовании снижает вероятность вестибулярного происхождения головокружения, однако не исключает его полностью, так как патологические изменения, связанные с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением, транзиторными ишемическими атаками в вертебрально-базиллярной системе, болезнью Меньера и вестибулярной мигренью, развиваются, как известно, у больного приступообразно, а межприступный период характеризуется нормативными показателями. В подобных ситуациях тщательное изучение анамнестических данных и обследование пациентов в динамике становятся особенно важны [25].

В 2009 г. был опубликован протокол нейровестибулярного обследования HINTS (англ. Head Impulse, Nystagmus, Test of Skew), включивший триаду тест-исследований: оценку нистагма, импульсный тест поворота головы, оценку косой девиации. Практическое применение протокола HINTS вызвало у диагностов большой интерес. Обзор результатов 25 исследований использования протокола HINTS, проведенных с 2009 по 2017 г., показал: в ряде работ данный диагностический алгоритм имел более высокую чувствительность, чем МРТ в режиме DWI, особенно при лакунарных инсультах. В 2013 г. протокол был обновлен (HINTS Plus), и в качестве нового признака, потенциально способного повысить точность диагностики, была введена оценка потери слуха [26].

Недавние исследования, включая крупный систематический обзор [27], подтвердили диагностическую значимость протокола HINTS для дифференциации инсульта в вертебрально-базиллярном бассейне и периферических причин острого вестибулярного синдрома [27, 28]. Тем не менее, как отмечают J. Hanna и соавт., клиницисты недостаточно широко используют протокол HINTS, отдавая предпочтение нейровизуализационным методикам, в том числе компьютерной томографии, несмотря на ее общепризнанные ограничения в диагностике инсультов в вертебрально-базиллярном бассейне. Авторы подчеркивают необходимость более интенсивного обучения методу проведения оценки HINTS для диагностики острого вестибулярного головокружения [29].

Большое значение современных стандартизированных диагностических клинических протоколов (например, HINTS, TriAge+) для дифференциации симптома острого головокружения и быстрого выявления его потенциально опасных причин отметили в своем недавнем обзоре A. Zwergal и M. Dieterich. Они рекомендовали с осторожностью интерпретировать нейровизуализационные данные, полученные при МРТ-исследовании, так как высока вероятность недооценки небольших очагов поражения [5].

Н.А. Kim и соавт., отдавая должное протоколу HINTS в диагностике инсульта, проявляющегося острым длительным (≥ 24 часов) вестибулярным синдромом, говорят о необходимости уделять особое внимание пациентам с необъяснимой потерей слуха в дополнение к острой вестибулопатии. По мнению авторов, при инсульте в бассейне передней нижней мозжечковой артерии, характеризующемся комбинацией периферических



и центральных вестибулярных нарушений (что обусловлено особенностями кровоснабжения данной артерией), протокол HINTS не столь информативен, в отличие от диагностики, например, инсульта в бассейне задней нижней мозжечковой артерии [30]. К аналогичному выводу пришли Н. Lee и соавт., проведя проспективное наблюдение пациентов с инфарктом в бассейне передней нижней мозжечковой артерии, подтвержденным нейровизуализационным исследованием. Наиболее частым паттерном аудиовестибулярной дисфункции была комбинированная потеря слуховой и вестибулярной функций с самыми разными вариантами расстройств. На основании полученных данных авторы рекомендуют: инфаркт в бассейне передней нижней мозжечковой артерии следует заподозрить «у пациента пожилого возраста с острым вестибулярным синдромом, односторонней потерей слуха, наличием факторов сердечно-сосудистого риска, имеющего инсульт или ТИА в анамнезе». При этом особо подчеркивается необходимость обследования такого больного, не ограничиваясь данными нейровестибулярного протокола [31].

Вестибулярное головокружение при инсульте полушарной локализации

Традиционно считается, что вестибулярное головокружение – характерный симптом, развитие которого определяется повреждением непосредственно вестибулярных ядер и их связей со стволом мозга и мозжечком. Однако наряду с обсуждением актуальной проблемы дифференциальной диагностики острого вестибулярного синдрома, связанного с поражением центрального или периферического отдела вестибулярного анализатора, эксперты все чаще говорят о возможности развития вестибулярного головокружения при инсульте полушарной локализации, тем самым расширяя общепринятые взгляды на генез головокружения.

Описываются клинические наблюдения пациентов с системным головокружением, причиной развития которого выступает, как правило, одностороннее повреждение вестибуло-кортикальных связей и/или вестибулярных центров коры головного мозга [32–37]. И если особенности вестибулярных нарушений, связанных с инсультом при поражении артерий вертебрально-базиллярного бассейна, давно изучены и подробно описаны (включая клиническую картину, дифференциальную диагностику, прогнозирование восстановления), то при развитии головокружения как симптома инсульта полушарной локализации

причины, механизмы и особенности менее известны и в связи с этим вызывают живой интерес. Всесторонний анализ задействованных вестибулярных путей имеет не только теоретическое, но и большое практическое значение ввиду необходимости разработки эффективных терапевтических стратегий и составления реабилитационных программ, прогнозирования возможностей восстановительного процесса и достижения поставленных целей в ходе мероприятий медицинской реабилитации.

М.В. Замерград и соавт. представили клиническое наблюдение пациента с вестибулярным головокружением, у которого при МРТ-исследовании в режиме DWI были выявлены изменения, соответствующие ишемическому инсульту в области теменно-затылочных отделов левого полушария головного мозга [32]. К. Araki и соавт. описали случай острого вращательного головокружения у пациента с очаговым поражением вестибулярной зоны коры головного мозга при небольшом кровоизлиянии в левую верхнюю височную извилину [33]. М. von Brevér и соавт. опубликовали результаты обследования и лечения 51-летнего пациента с острым вестибулярным синдромом, включая такие проявления, как спонтанное головокружение и нистагм, латеропульсию и тошноту, вследствие инфаркта в бассейне кровоснабжения средней мозговой артерии [34]. Несколько случаев больных с вестибулярными нарушениями при наличии очага инсульта в области коркового вестибулярного представительства, височно-затылочного стыка и медиальных отделов височной доли выявили S. Eguchi и соавт., на основании чего заключили, что односторонние инфаркты полушарий могут вызывать вестибулярные симптомы [35]. К аналогичному выводу ранее пришли М. Dieterich и Т. Brandt [36].

Интересным представляется недавнее клиническое наблюдение М. Cantone и соавт., описавших случай инфаркта в правой височно-инсулярной области у 62-летнего мужчины с симптоматикой выраженных эмоциональных нарушений, возникших после острого дебюта с головокружением, постуральной неустойчивостью, рвотой. Пациент также жаловался на зрительные ощущения в виде картинок, содержащих изогнутые, переплетающиеся разноцветные линии; все это сопровождалось неприятным чувством страха и отвращения, длящимся в течение нескольких минут, что вызывало у пациента желание не смотреть на них. Ишемическое поражение передней части островка и полюса височной доли могло вызвать пароксизмальные нарушения, изменения

биоэлектрической активности головного мозга в виде симптоматики, характерной для данной топической локализации. Проявления в форме грубого нарушения эмоционального ответа на сложные зрительные стимулы наряду с дебютом в виде головокружения представляли собой немоторный постинсультный феномен [37].

В настоящее время продолжается изучение центральных отделов вестибулярного анализатора, их структуры, в том числе «вестибулярных проекционных областей коры», что имеет большое значение в понимании роли вестибулярного анализатора как с анатомической, так и с функциональной точки зрения. Вестибулярная система обеспечивает мозг сенсорными сигналами о трехмерных вращениях головы и перемещениях. Эти сигналы важны для постурального и глазодвигательного контроля, правильного пространственного и телесного восприятия, адекватной ориентации в окружающей обстановке, обучения и пространственной памяти; они проходят по путям, идущим от вестибулярных ядер к таламусу, мозжечку и «вестибулярной коре». Корковое представительство вестибулярного анализатора включает теменные области (поля 2 и 7), а также премоторные области лобной коры, височные области (верхняя височная извилина), часть островковой доли, нижнюю часть теменной доли [33]. Область теменно-височного стыка обычно описывается как один из центральных участков вестибулярного высшего коркового представительства [38]. Нейроны височно-теменного стыка получают проприоцептивную информацию, в основном во время движения тела независимо от движения головы. Это позволяет интегрировать движения тела в соответствии с вестибулярными сигналами для сохранения состояния равновесия [39].

Заключение

За последние десятилетия произошли значительные перемены во взглядах на проблему головокружения, однако вопросы дифференциальной диагностики острого вестибулярного синдрома по-прежнему чрезвычайно актуальны.

Сегодня есть отчетливое понимание, что необходима комплексная оценка состояния больного с острым вестибулярным синдромом, включающая проведение обязательного отоневрологического обследования с применением стандартизированных диагностических клинических протоколов, – только результаты такого обследования дают объективную информацию для дифференциации

инсульта в вертебрально-базилярном бассейне и поражения периферического отдела вестибулярного анализатора. Подходы к ведению больных с остро развившимся вестибулярным синдромом должны обязательно основываться на оценке неврологического статуса пациента и тщательном сборе анамнестических данных с учетом факторов риска возможных цереброваскулярных заболеваний. Необходимо помнить о том, что нейровизуализационное исследование, в том числе с применением МРТ головного мозга в режиме DWI, может давать ложноотрицательный результат.

Клиницисту следует помнить о возможности развития у пациента полушарного инсульта, связанного с односторонним повреждением вестибуло-кортикальных связей или корковых вестибулярных центров, проявляющегося симптоматикой вестибулярного головокружения, что чаще отмечается при поражении островковой доли и участков теменной коры. Данные случаи не редкитны. Более того, они нередко встречаются в клинической практике, равно как и инсульты с симптомом изолированного головокружения. Это также следует иметь в виду, проводя обследование пациента.

Стоит отметить, что несмотря на богатый арсенал доступных методик, в том числе выполнимых «у постели больного» (например, тесты, входящие в протокол HINTS Plus), в реальной клинической практике многим врачам не хватает знаний, уверенности в правильности лечебно-диагностической тактики, опыта владения практическими навыками при работе с пациентами с остро развившимся симптомом головокружения. Это необходимо учитывать при планировании образовательных программ для специалистов.

Пока нет данных клинических исследований, посвященных изучению исходов лечения церебрального инсульта с наличием симптоматики острого вестибулярного синдрома без проведенной реперфузии в сравнении с результатами осложненных случаев в ходе реперфузионной терапии. Однако своевременная диагностика ОНМК имеет огромное значение для дальнейшей тактики ведения больного в целом и для осуществления мероприятий по вторичной профилактике в частности. Именно поэтому представляется целесообразным освоение врачами-неврологами отделений для лечения больных с ОНМК и специализированных сосудистых центров навыков отоневрологического обследования, расширяющего возможности правильной оценки состояния пациента. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References

1. Saha K. Vertigo Related to Central Nervous System Disorders. Continuum (Minneapolis). 2021;27(2):447–467. doi: 10.1212/CON.0000000000000933.
2. Turner H, Lavender C, Rea P. Sudden-onset dizziness and vertigo symptoms: assessment and management of vestibular causes. Br J Gen Pract. 2020 May;70(695):310–311. doi: 10.3399/bjgp20X710369.
3. Neuhauser HK. The epidemiology of dizziness and vertigo. Handb Clin Neurol. 2016;137:67–82. doi: 10.1016/B978-0-444-63437-5.00005-4.
4. Hotson JR, Baloh RW. Acute vestibular syndrome. N Engl J Med. 1998;339(10):680–685. doi: 10.1056/NEJM199809033391007.
5. Zwergal A, Dieterich M. Vertigo and dizziness in the emergency room. Curr Opin Neurol. 2020;33(1):117–125. doi: 10.1097/WCO.0000000000000769.
6. Kerber KA, Brown DL, Lisabeth LD, Smith MA, Morgenstern LB. Stroke among patients with dizziness, vertigo, and imbalance in the emergency department: a population-based study. Stroke. 2006;37(10):2484–2487. doi: 10.1161/01.STR.0000240329.48263.0d.
7. Navi BB, Kamel H, Shah MP, Grossman AW, Wong C, Poisson SN, Whetstone WD, Josephson SA, Johnston SC, Kim AS. Rate and predictors of serious neurologic causes of dizziness in the emergency department. Mayo Clin Proc. 2012;87(11):1080–1088. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.05.023.
8. Kim JS, Bae HJ, Kim M, Ahn S, Sohn CH, Seo DW, Kim WY. Stroke prediction in patients presenting with isolated dizziness in the emergency department. Sci Rep. 2021;11(1):6114. doi: 10.1038/s41598-021-85725-1.
9. Kim SH, Kim HJ, Kim JS. Isolated vestibular syndromes due to brainstem and cerebellar lesions. J Neurol. 2017;264(Suppl 1):63–69. doi: 10.1007/s00415-017-8455-6.
10. Парфенов ВА, Кулеш АА, Демин ДА, Гусева АЛ, Виноградов ОИ. Вестибулярное головокружение при инсульте и вестибулярном нейроните. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2021;121(12-2):41–49. doi: https://doi.org/10.17116/jnevro202112112241. [Parfenov VA, Kulesh AA, Demin DA, Guseva AL, Vinogradov OI. [Vestibular vertigo in stroke and vestibular neuronitis]. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova [Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov]. 2021;121(12-2):41–49. Russian. doi: https://doi.org/10.17116/jnevro202112112241.]
11. Tuna MA, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Diagnosis of non-consensus transient ischaemic attacks with focal, negative, and non-progressive symptoms: population-based validation by investigation and prognosis. Lancet. 2021;397(10277):902–912. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31961-9.
12. Choi KD, Kim JS. Vascular vertigo: updates. J Neurol. 2019;266(8):1835–1843. doi: 10.1007/s00415-018-9040-3.
13. Hwang DY, Silva GS, Furie KL, Greer DM. Comparative sensitivity of computed tomography vs. magnetic resonance imaging for detecting acute posterior fossa infarct. J Emerg Med. 2012;42(5):559–565. doi: 10.1016/j.jemermed.2011.05.101.
14. Newman-Toker DE, Della Santina CC, Blitz AM. Vertigo and hearing loss. Handb Clin Neurol. 2016;136:905–921. doi: 10.1016/B978-0-444-53486-6.00046-6.
15. Makin SD, Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Clinically Confirmed Stroke With Negative Diffusion-Weighted Imaging Magnetic Resonance Imaging: Longitudinal Study of Clinical Outcomes, Stroke Recurrence, and Systematic Review. Stroke. 2015;46(11):3142–3148. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010665.
16. Morita S, Suzuki M, Iizuka K. False-negative diffusion-weighted MRI in acute cerebellar stroke. Auris Nasus Larynx. 2011;38(5):577–582. doi: 10.1016/j.anl.2011.01.017.
17. Saber Tehrani AS, Kattah JC, Mantokoudis G, Pula JH, Nair D, Blitz A, Ying S, Hanley DF, Zee DS, Newman-Toker DE. Small strokes causing severe vertigo: frequency of false-negative MRIs and nonlacunar mechanisms. Neurology. 2014;83(2):169–173. doi: 10.1212/WNL.0000000000000573.
18. Noij KS, Shapiro SB, Samy RN, Naples JG. Vertigo: Streamlining the Evaluation through Symptom Localization. Med Clin North Am. 2021;105(5):901–916. doi: 10.1016/j.mcna.2021.05.011.
19. Pfeiffer ML, Anthamatten A, Glassford M. Assessment and treatment of dizziness and vertigo. Nurse Pract. 2019;44(10):29–36. doi: 10.1097/01.NPR.0000579744.73514.4b.
20. Olivato S, Nizzoli S, Cavazzuti M, Casoni F, Nichelli PF, Zini A. e-NIHSS: an Expanded National Institutes of Health Stroke Scale Weighted for Anterior and Posterior Circulation Strokes. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016;25(12):2953–2957. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.011.
21. Flossmann E, Rothwell PM. Prognosis of vertebralbasilar transient ischaemic attack and minor stroke. Brain. 2003;126(Pt 9):1940–1954. doi: 10.1093/brain/awg197.
22. Замерград МВ, Гусева АЛ, Шаповалова МВ. Алгоритм клинического обследования пожилого больного с головокружением. Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(3):212–216. doi: 10.37586/2686-8636-3-2020-212-216. [Zamergrad MV, Guseva AL, Shapovalova MV. [Bedside examination elderly patient with vertigo and dizziness]. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020;(3):212–216. Russian. doi: 10.37586/2686-8636-3-2020-212-216.]
23. Антоненко ЛМ, Парфенов ВА. Вестибулярное головокружение. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(6):125–130. doi: 10.17116/jnevro202012061125. [Antonenko LM, Parfenov VA. [Vestibular vertigo]. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova [Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov]. 2020;120(6):125–130. Russian. doi: 10.17116/jnevro202012061125.]
24. Johkura K. [Vertigo and dizziness]. Rinsho Shinkeigaku. 2021;61(5):279–287. Japanese. doi: 10.5692/clinicalneurology.cn-001570.
25. Замерград МВ, Грачев СП, Гергова АА. Острое вестибулярное головокружение в пожилом возрасте: инсульт или периферическая вестибулопатия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(6-2):46–49. doi: 10.17116/jnevro201811806246. [Zamergrad MV, Grachev SP, Gergova AA. [Acute vestibular disorder in the elderly: stroke or peripheral vestibulopathy]. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova [Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov]. 2018;118(6-2):46–49. Russian. doi: 10.17116/jnevro201811806246.]
26. Kattah JC. Use of HINTS in the acute vestibular syndrome. An Overview. Stroke Vasc Neurol. 2018;3(4):190–196. doi: 10.1136/svn-2018-000160.
27. Krishnan K, Bassilious K, Eriksen E, Bath PM, Sprigg N, Brækken SK, Ihle-Hansen H, Horn MA, Sandset EC. Posterior circulation stroke diagnosis using HINTS in patients presenting with acute vestibular syndrome: A systematic review. Eur Stroke J. 2019;4(3):233–239. doi: 10.1177/2396987319843701.
28. Korda A, Zamaro E, Wagner F, Morrison M, Caversaccio MD, Sauter TC, Schneider E, Mantokoudis G. Acute vestibular syndrome:



- is skew deviation a central sign? *J Neurol.* 2022;269(3):1396–1403. doi: 10.1007/s00415-021-10692-6.
29. Hanna J, Malhotra A, Brauer PR, Luryi A, Michaelides E. A comparison of benign positional vertigo and stroke patients presenting to the emergency department with vertigo or dizziness. *Am J Otolaryngol.* 2019;40(6):102263. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.07.007.
30. Kim HA, Lee H, Kim JS. Vertigo Due to Vascular Mechanisms. *Semin Neurol.* 2020;40(1):67–75. doi: 10.1055/s-0039-3402737.
31. Lee H, Kim JS, Chung EJ, Yi HA, Chung IS, Lee SR, Shin JY. Infarction in the territory of anterior inferior cerebellar artery: spectrum of audio-vestibular loss. *Stroke.* 2009;40(12):3745–3751. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.564682.
32. Замерград МВ, Артемьев ДВ, Левин ОС. Вестибулярное головокружение при полушарных инсультах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(8-2):27–31. doi: 10.17116/jnevro20171178227-31. [Zamergrad MV, Artemev DV, Levin OS. [Vestibular vertigo in hemispheric strokes]. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov]. 2017;117(8-2):27–31. Russian. doi: 10.17116/jnevro20171178227-31.]
33. Araki K, Takeuchi R, Katada F, Fukutake T. Rotatory Vertigo Caused by a Small Hemorrhage in the Superior Temporal Gyrus. *Intern Med.* 2020;59(23):3067–3069. doi: 10.2169/internal-medicine.5112-20.
34. von Brevern M, Süßmilch S, Zeise D. Acute vertigo due to hemispheric stroke: a case report and comprehensive review of the literature. *J Neurol Sci.* 2014;339(1–2):153–156. doi: 10.1016/j.jns.2014.02.005.
35. Eguchi S, Hirose G, Miaki M. Vestibular symptoms in acute hemispheric strokes. *J Neurol.* 2019;266(8):1852–1858. doi: 10.1007/s00415-019-09342-9.
36. Dieterich M, Brandt T. Why acute unilateral vestibular cortex lesions mostly manifest without vertigo. *Neurology.* 2015;84(16):1680–1684. doi: 10.1212/WNL.0000000000001501.
37. Cantone M, Lanza G, Bella R, Pennisi G, Santalucia P, Bramanti P, Pennisi M. Fear and disgust: case report of two uncommon emotional disturbances evoked by visual disperceptions after a right temporal-insular stroke. *BMC Neurol.* 2019;19(1):193. doi: 10.1186/s12883-019-1417-0.
38. Dieterich M, Brandt T. The parietal lobe and the vestibular system. *Handb Clin Neurol.* 2018;151:119–140. doi: 10.1016/B978-0-444-63622-5.00006-1.
39. Hittier M, Besnard S, Smith PF. Vestibular pathways involved in cognition. *Front Integr Neurosci.* 2014;8:59. doi: 10.3389/fnint.2014.00059.

Stroke and peripheral vestibulopathy as a part of acute vestibular syndrome

E.V. Isakova¹

The scope of the review is the problem of differential diagnosis between stroke and peripheral vestibulopathy in patients with acute vestibular vertigo. A vertebrobasilar stroke manifesting with the isolated vertigo has been previously recognized to be extremely rare, and the symptoms have been related to the involvement of peripheral parts of the vestibular analyzer. Recently there has been growing evidence that the isolated vertigo syndrome is commonly related to the central involvement of the vestibular analyzer. The author presents published clinical cases of acute cerebrovascular accident with a single symptom of acute vestibular vertigo. It can be also a symptom of a hemispheric stroke due to an injury of vestibular pathways connecting the vestibular nuclei with the parietal cortex. These observations extend the understanding of the common classic pathognomonic picture of central vestibular vertigo, which implies that its development is related exclusively to the brain matter lesion in vestibulobasilar stroke.

Current clinical rating scales and tests (NIHSS, FAST) used for the diagnosis of an acute stroke, are frequently not sensitive to the vertebrobasilar

stroke, and neuroimaging, including brain magnetic resonance imaging at DWI mode, may give false negative results. The most informative differential diagnostic method in acute vestibular syndrome is an otoneurological assessment including identification of nystagmus characteristics and head turn impulse test, for the assessment of vestibuloocular reflex and at bed tests (for example, tests included into the HINTS PLUS protocol). In this regard, it is important that neurology specialists in regional vascular centers and departments for acute cerebrovascular care should master the otoneurological assessment skills.

Key words: dizziness, vestibular vertigo, isolated vestibular vertigo, stroke in the vertebrobasilar basin

For citation: Isakova EV. Stroke and peripheral vestibulopathy as a part of acute vestibular syndrome. *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(1):14–22. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-003.

Received 16 February 2023; revised 28 February 2023; accepted 06 March 2023; published online 22 March 2023

Elena V. Isakova – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0804-1128>
✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: isakovael@mail.ru

Conflict of interests

The author declares no conflict of interests regarding the publication of this article.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation



Оригинальная статья

Галектин-3 и матриксные металлопротеиназы 2 и 9 в крови больных раком желудка

Короткова Е.А.¹ • Герштейн Е.С.^{1,2} • Самойлова Е.В.¹ • Горячева И.О.¹ • Петросян А.П.¹ •
Зыбина Н.Н.³ • Янушевич О.О.² • Стилиди И.С.¹ • Кушлинский Н.Е.^{1,2}

Короткова Екатерина Андреевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории клинической биохимии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2509-5232>
✉ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23, Российская Федерация. E-mail: katinka-kor@yandex.ru

Герштейн Елена Сергеевна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр. лаборатории клинической биохимии¹; профессор кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>. E-mail: esgershtein@gmail.com

Самойлова Екатерина Вячеславовна – биолог лаборатории клинической биохимии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3178-8331>. E-mail: mediket@mail.ru

Горячева Ирина Олеговна – врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической биохимии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5522-291X>. E-mail: irina.goriacheva@gmail.com

Петросян Арам Паруирович – врач-онколог хирургического отделения № 7¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2149-4236>. E-mail: aramsurgeon@mail.ru

Зыбина Наталья Николаевна – д-р биол. наук, профессор, заведующая отделом лабораторной диагностики³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2878>. E-mail: zybinan@inbox.ru

Янушевич Олег Олегович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, ректор²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0059-4980>. E-mail: nauch.ot@mail.ru

Стилиди Иван Сократович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>. E-mail: info@ronc.ru

Кушлинский Николай Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии¹; заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>. E-mail: biochimia@yandex.ru

Актуальность. Высокие показатели заболеваемости раком желудка (РЖ), агрессивное клиническое течение, быстрая диссеминация опухолевого процесса, низкая чувствительность к лекарственной терапии и отсутствие надежных лабораторных критериев диагностики определяют необходимость поиска наиболее информативных маркеров заболевания, характеризующих фундаментальные биологические свойства опухолей.

Цель – сравнительная оценка уровней галектина-3, матриксных металлопротеиназ (ММП) 2 и 9 в крови больных РЖ и практически здоровых доноров, анализ взаимосвязи этих маркеров с клиническими и морфологическими характеристиками заболевания, а также прогнозом общей и безрецидивной выживаемости.

Материал и методы. Обследовали 60 первичных ранее не леченных больных РЖ (38 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 29 до 81 года, а также 90 практически здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу. Галектин-3 определяли в плазме крови с ЭДТА, а ММП-2 и ММП-9 – в сыворотке крови с помощью стандартных наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа (Human MMP-2 (total), Human MMP-9 (total), Human Galectin-3 (R&D Systems, США)).

Результаты. Концентрация галектина-3 в плазме крови больных РЖ была статистически значимо выше, чем у здоровых доноров (медианы 12,9 и 10,6 нг/мл соответственно; $p < 0,0001$). Уровни ММП-9 в сыворотке крови больных РЖ и здоровых доноров не различались, тогда как уровень ММП-2 в группе контроля был статистически значимо выше, чем у больных РЖ ($p = 0,039$). Не установлено корреляционных взаимосвязей между концентрациями галектина-3, ММП-2 и ММП-9 в крови больных РЖ. В отличие от больных РЖ, в контроле выявлена статистически значимая положительная корреляция содержания галектина-3 в плазме крови с возрастом ($r_s = 0,51$, $p < 0,005$). Не обнаружили ассоциации между содержанием

маркеров в крови и клинко-морфологическими особенностями РЖ, за исключением ММП-9, уровни которой были выше при опухолевой инвазии серозной оболочки T_{4a} по сравнению с более ранней формой, соответствующей T_2 . Выраженные различия в показателях общей выживаемости в зависимости от уровня галектина-3 в плазме крови выявлены при пороговом уровне 12,9 нг/мл: общая 5-летняя выживаемость была выше при низких уровнях маркера (50 и 43% соответственно, но $p > 0,1$). Как общая, так и безрецидивная выживаемость больных РЖ была выше в группе пациентов с низким уровнем ММП-2 (менее 212 нг/мл): общая 5-летняя выживаемость в этой группе составила 60% против 23% в группе больных с высоким содержанием маркера ($p = 0,018$). Различия в безрецидивной выживаемости не достигали уровня статистической значимости. Уровень ММП-9 статистически значимо не влиял на выживаемость больных РЖ.

Заключение. Получены неоднозначные данные о клиническом значении галектина-3, ММП-2 и ММП-9 при РЖ, указывающие на необходимость проведения дополнительных исследований для оценки возможности их использования в диагностике и прогнозировании результатов лечения.

Ключевые слова: рак желудка, галектин-3, матриксная металлопротеиназа 2, матриксная металлопротеиназа 9, сыворотка крови, плазма крови

Для цитирования: Короткова ЕА, Герштейн ЕС, Самойлова ЕВ, Горячева ИО, Петросян АП, Зыбина НН, Янушевич ОО, Стилиди ИС, Кушлинский НЕ. Галектин-3 и матриксные металлопротеиназы 2 и 9 в крови больных раком желудка. Альманах клинической медицины. 2023;51(1):23–31. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-001.

Поступила 21.12.2022; доработана 19.01.2023; принята к публикации 27.01.2023; опубликована онлайн 22.02.2023

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1, Российская Федерация

³ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитова» МЧС России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4–2, Российская Федерация

В России рак желудка (РЖ) остается в числе самых распространенных онкологических заболеваний и выявляется у 5,9% всех больных злокачественными новообразованиями. Наиболее частый гистологический тип РЖ – аденокарцинома. При этом РЖ имеет выраженную гетерогенность как морфологическую, так и молекулярно-генетическую. Использование только гистологической классификации РЖ не отвечает целям индивидуализации диагностики и лечения. В последнее время проводится активный поиск новых предиктивных и/или прогностических молекулярных маркеров для определения эффективности лекарственного лечения и оценки прогноза клинического течения заболевания [1].

Сегодня в качестве одного из перспективных маркеров онкологических заболеваний рассматривается представитель семейства лектинов галектин-3 [2, 3]. Идентифицировано 15 галектинов, которые делят на три типа: прототипы галектинов с одним одиночным доменом распознавания углеводов; галектины с тандемными повторами и двумя одиночными доменами распознавания углеводов; галектины химерного типа с одним одиночным доменом распознавания углеводов [4]. Галектин-3 – единственный белок химерного типа, широко экспрессирующийся в тканях человека, включая иммунные (макрофаги, моноциты, дендритные клетки, эозинофилы, тучные клетки, естественные клетки-киллеры и активированные Т- и В-клетки), эпителиальные и эндотелиальные клетки, а также сенсорные нейроны [5]. Галектин-3 считают маркером неопластических процессов, поскольку он способен как ингибировать, так и индуцировать рост и дифференцировку клеток, активно участвует в процессах ангиогенеза и апоптоза, стимулирует метастазирование, оказывает иммуносупрессивное воздействие и принимает участие в межклеточных взаимодействиях [6–9]. В своей структуре галектин-3 имеет N-концевой домен, который чувствителен к протеолизу матриксными металлопротеиназами (ММП) и может участвовать во взаимодействии с другими внутриклеточными белками. Экспериментально доказано, что ММП расщепляют галектин-3 *in vitro*. Группа американских исследователей разработала дифференциальные антитела, распознающие его расщепленные и нерасщепленные формы, и протестировала их клиническое значение в качестве суррогатного диагностического маркера на наличие активных ММП при прогрессирующем раке молочной железы.

Некоторые авторы полагают, что при опухолевой прогрессии активное расщепление галектина-3 может быть использовано в качестве простого, быстрого и надежного суррогатного маркера активности ММП [10, 11].

В опухолевой инвазии задействовано несколько классов протеаз, к важнейшим из которых следует отнести семейство ММП, или матриксин, названных так именно за свою способность специфически гидролизовать все основные белки внеклеточного матрикса, в первую очередь коллаген. Семейство ММП состоит более чем из 20 эндопептидаз, которые участвуют во всех этапах опухолевой прогрессии, но ключевыми для инвазии и метастазирования считаются желатиназы А (ММП-2) и В (ММП-9) [12].

Цель настоящего исследования – сравнительная оценка уровней галектина-3, ММП-2 и ММП-9 в крови больных РЖ и практически здоровых доноров, анализ взаимосвязи этих маркеров с клиническими и морфологическими характеристиками заболевания, а также прогнозом общей и безрецидивной выживаемости.

Материал и методы

В сравнительное клинико-лабораторное исследование включены 60 первичных больных РЖ (38 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 29 до 81 года (медиана – 62 года) и 90 практически здоровых доноров в возрасте от 18 до 83 лет. Пациенты были обследованы и получали лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с ноября 2016 по декабрь 2019 г. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (протокол № 9 от 12.12.2016). Пациенты дали информированное согласие на участие в нем.

Диагноз у всех больных подтвержден данными морфологического исследования опухоли согласно Международной гистологической классификации опухолей пищеварительной системы (Всемирная организация здравоохранения, 2020). У 4 (6,7%) больных выявлен высокодифференцированный, у 14 (23,3%) умереннодифференцированный и у 42 (70%) низкодифференцированный РЖ. Стадия I РЖ диагностирована у 11 (18,3%), II – у 12 (20%), III – у 21 (35%), IV – у 16 (26,6%) пациентов. У 18 (30%) больных опухоль локализовалась в проксимальном отделе желудка, у 25 (42%) в теле желудка, у 10 (17%) в дистальном отделе, в 2 (3%) случаях диагностирован

**Таблица 1.** Концентрация матричных металлопротеиназ 2 и 9 и галектина-3 в крови больных раком желудка и здоровых доноров, нг/мл

Показатель	Рак желудка				Контрольная группа			
	N	медиана	мин. – макс.	квартили	N	медиана	мин. – макс.	квартили
ММП-2	60	219*	126–508	200–250	58	521*	295–1594	436–681
ММП-9	60	952	407–1582	673–1155	58	967	239–1732	756–1195
Галектин-3	60	12,9**	5,33–31,9	9,15–17,3	32	10,6**	5,42–25,0	7,55–12,3

N – количество пациентов, ММП – матричная металлопротеиназа

*p=0,039 (тест Манна – Уитни) по сравнению с контрольной группой

**p<0,0001 (тест Манна – Уитни) по сравнению с контрольной группой

кардиоэзофагеальный рак, тотальное поражение желудка выявлено у 5 (8%) больных.

Всего в группу контроля вошли 90 практически здоровых доноров. Из них у 58 человек исследовали ММП-2 и ММП-9 в сыворотке крови и у 32 определяли галектин-3 в плазме крови с ЭДТА. Определение выполняли с помощью стандартных наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа до проведения специфического лечения (Human MMP-2 (total), Human MMP-9 (total), Human Galectin-3 (все – Quantikine, R&D Systems, США)) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения выполняли на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание маркеров выражали в нанограммах (нг) на 1 мл сыворотки (плазмы) крови.

Статистический анализ клинико-лабораторных данных осуществляли на персональном компьютере с помощью математического пакета Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.). При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали непараметрические критерии: Манна – Уитни для попарных сравнений, Краскела – Уоллиса и коэффициент корреляции рангов Спирмена для множественных сравнений. Выживаемость больных РЖ рассчитывали методом Каплана – Мейера с оценкой статистически значимых различий с помощью log-rank теста. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе исследования провели сравнительный анализ содержания маркеров в крови больных РЖ и здоровых доноров (табл. 1). Концентрация галектина-3 в плазме крови оказалась статистически значимо выше у больных РЖ, чем в группе контроля ($p < 0,0001$). При сравнении сывороточных концентраций ММП-2 и ММП-9

Таблица 2. Концентрация матричных металлопротеиназ 2 и 9 и галектина-3 у больных раком желудка в зависимости от локализации опухолевого процесса, нг/мл (медиана [квартили])

Локализация опухоли в желудке	N	ММП-2	ММП-9	Галектин-3
Проксимальный отдел	18	222 [201–253]	782 [453–1137]	10,3 [8,3–15,2]
Тело желудка	25	220 [196–251]	1053 [757–1155]	14,1 [11,6–17,7]
Дистальный отдел	10	210 [177–246]	1033 [952–1256]	16,1 [7,55–17,4]
Кардиоэзофагеальный рак	2	204 [164–245]	668 [530–806]	8,9 [5,7–12,1]
Тотальное поражение желудка опухолью	5	233 [233–265]	937 [532–1266]	12,0 [10,4–14,0]

N – количество пациентов, ММП – матричная металлопротеиназа

Таблица 3. Концентрация матричных металлопротеиназ 2 и 9 и галектина-3 в крови больных раком желудка в зависимости от степени дифференцировки опухоли, нг/мл (медиана [квартили])

Степень дифференцировки опухоли	N	ММП-2	ММП-9	Галектин-3
Высокодифференцированная аденокарцинома	4	200 [166–240]	530 [453–806]	11,3 [8,1–14,2]
Умереннодифференцированная аденокарцинома	14	219 [188–234]	935 [750–1212]	13,8 [11,3–18,1]
Низкодифференцированная аденокарцинома	42	215 [196–265]	960 [680–1190]	13,8 [8,8–17,4]

N – количество пациентов, ММП – матричная металлопротеиназа

у больных РЖ с группой здоровых доноров установлено, что уровни ММП-9 практически не различались в обеих группах, тогда как уровень ММП-2 в группе здоровых доноров был статистически значимо выше ($p < 0,05$).

Не установлено значимых корреляционных взаимосвязей между концентрациями галектина-3, ММП-2 и ММП-9 в крови обследованных

**Таблица 4.** Содержание матриксных металлопротеиназ 2 и 9 и галектина-3 в крови больных раком желудка в зависимости от критериев системы TNM, нг/мл (медиана [квартили])

Показатель	N	ММП-2	ММП-9	Галектин-3
Глубина инвазии (T)				
T ₁	7	201 [163–263]	758 [489–1031]	17,4 [10,5–20,6]
T ₂	4	202 [182–209]	472 [407–806]*	12,8 [10,6–14,9]
T ₃	10	220 [204–272]	758 [500–1053]	11,4 [8,5–22,6]
T _{4a}	32	213 [188–245]	944 [754–1131]*	11,9 [8,84–16,7]
T _{4b}	6	246 [208–265]	668 [532–1226]	14,9 [13,6–19,3]
Метастазы в лимфатических узлах (N)				
N ₀	27	209 [171–234]	732 [472–1121]	12,3 [9,10–17,7]
N ₁	8	189 [181–225]	933 [668–1161]	15,7 [9,54–17,4]
N ₂	14	232 [196–245]	944 [754–1127]	11,7 [8,7–15,6]
N _{3a}	9	245 [204–356]	810 [639–1110]	14,6 [10,7–19,3]
Отдаленные метастазы (M)				
M ₀	46	209 [171–234]	732 [472–1121]	12,9 [9,1–17,2]
M+	13	189 [181–225]	933 [668–1161]	14,0 [9,2–17,3]

N – количество пациентов, ММП – матриксная металлопротеиназа

*p=0,045; T₂ < T_{4a}**Таблица 5.** Содержание матриксных металлопротеиназ 2 и 9 и галектина-3 в крови больных раком желудка в зависимости от клинко-морфологической стадии заболевания, нг/мл (медиана [квартили])

Стадия	N	ММП-2	ММП-9	Галектин-3
IA	6	201 [162–258]	758 [489–1031]	16,1 [10,5–20,6]
IB	5	202 [181–215]	472 [407–806]	13,4 [12,1–16,3]
IIA	5	215 [209–259]	680 [411–1121]	11,6 [10,5–22,6]
IIB	7	201 [169–213]	1053 [952–1190]	7,4 [6,3–17,7]
IIIA	4	226 [198–254]	801 [469–997]	9,54 [8,74–21,0]
IIIB	8	235 [232–248]	859 [712–1086]	11,6 [10,4–15,6]
IIIC	9	246 [203–352]	793 [530–936]	14,7 [10,7–16,8]
IV	16	202 [184–225]	960 [682–1226]	14,1 [10,5–17,3]

N – количество пациентов, ММП – матриксная металлопротеиназа

больных. В отличие от больных РЖ, в группе контроля выявлена выраженная статистически значимая положительная корреляция ($r_s=0,51$, $p<0,05$) содержания галектина-3 в плазме крови с возрастом.

Локализация первичной опухоли в желудке влияет как на течение, так и на прогноз заболевания. При анализе содержания галектина-3, ММП-2 и ММП-9 у больных РЖ явных различий их уровней в зависимости от локализации опухоли в желудке не обнаружили (табл. 2). Однако следует отметить тенденцию к увеличению уровней галектина-3 и ММП-9 у больных с опухолями, локализованными в теле и дистальном отделе желудка, характеризующимися более благоприятным течением, чем опухоли, поражающие проксимальный отдел.

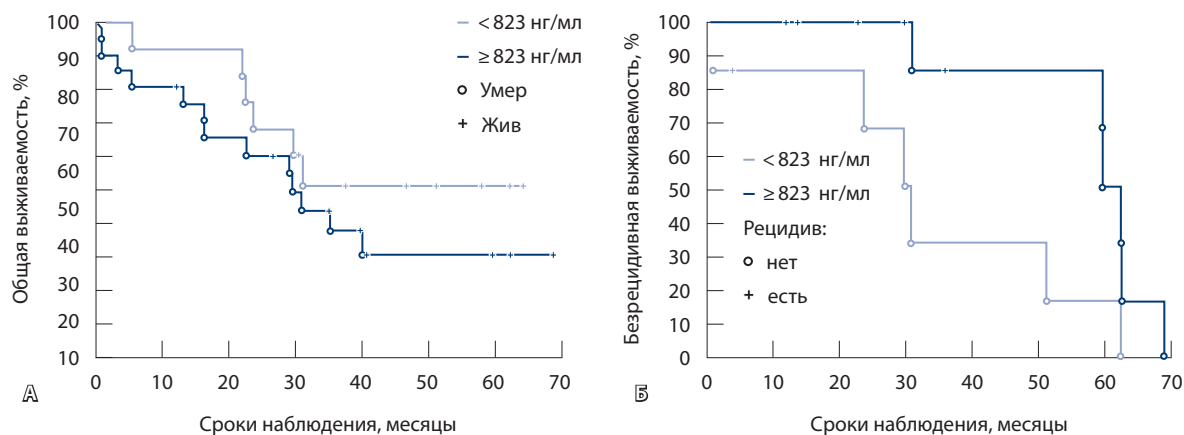
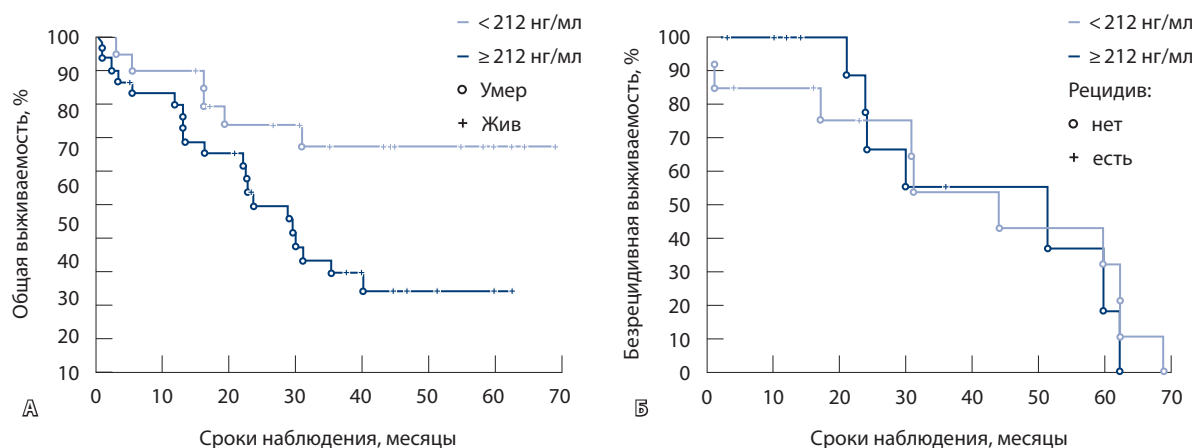
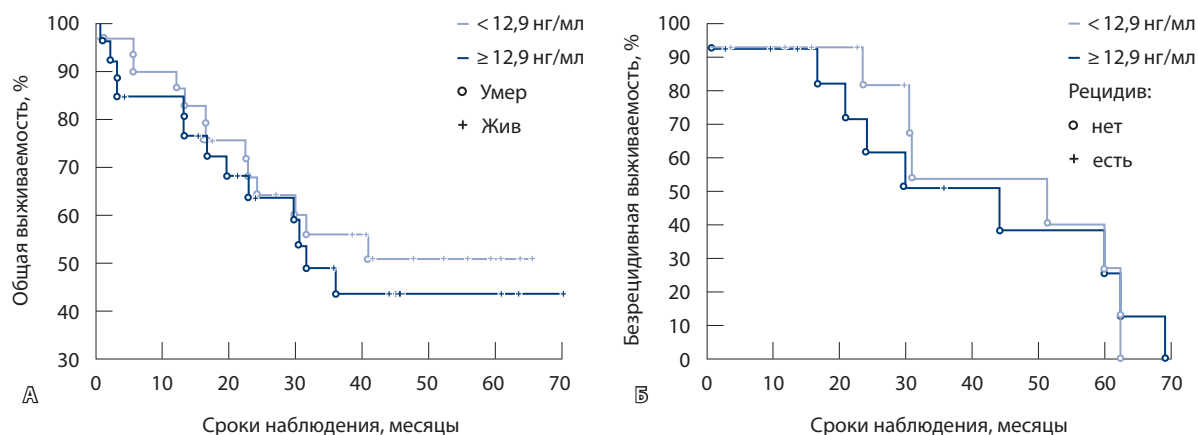
Не выявили статистически значимых различий в уровнях ММП-2 и ММП-9 в сыворотке крови больных РЖ в зависимости от степени дифференцировки опухоли (табл. 3); различия не обнаружены также и для галектина-3.

Уровни галектина-3 и ММП-2 в крови больных РЖ не зависели от глубины инвазии опухоли, лимфогенного и гематогенного метастазирования (табл. 4). Следует отметить статистически значимое увеличение концентрации ММП-9 в сыворотке крови больных РЖ при опухолевой инвазии серозной оболочки T_{4a} по сравнению с более ранней формой, соответствующей T₂ (см. табл. 4; $p=0,045$).

Мы также не обнаружили ассоциации между содержанием маркеров в крови и клинко-морфологической стадией РЖ (табл. 5).

Для оценки прогностической значимости исследованных маркеров проанализировали показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости обследованных больных РЖ. Расчет общей выживаемости проведен для 60 больных, прослеженных на протяжении от 1 до 70 месяцев (медиана 25,3 месяца). За весь период наблюдения умерли 32 пациента, что составило 53,3%. Продолжительность жизни умерших пациентов была в пределах от 1 до 69 месяцев (медиана 42 месяца). Безрецидивную выживаемость удалось проследить только у 43 больных. Рецидив в течение 3–36 месяцев (медиана 12 месяцев) выявлен у 17 пациентов.

Для оценки влияния уровня галектина-3 на общую и безрецидивную выживаемость больных РЖ при выборе пороговых значений рассматривали концентрации маркера в плазме крови больных РЖ, соответствующие верхнему и нижнему квартилям, а также медиане. Статистически



значимых различий общей выживаемости при данных дискриминационных уровнях не отмечено. Наиболее выраженные различия удалось получить при использовании показателя медианы галектина-3 (12,9 нг/мл) (рис. 1А): общая 5-летняя выживаемость в группе пациентов с концентрацией галектина-3 ниже 12,9 нг/мл была выше, чем у больных с более высоким уровнем данного маркера, и превысила 50%. Выживаемость в группе с содержанием маркера более 12,9 нг/мл составила 43% (медиана 30 месяцев), однако различия не достигали уровня статистической значимости ($p=0,59$). Как следует из данных рис. 1Б, кривые безрецидивной выживаемости больных РЖ в зависимости от уровня галектина-3 практически не различались ($p=0,52$).

Выбор пороговых значений для оценки влияния уровней ММП-2 и ММП-9 на общую и безрецидивную выживаемость выполняли на основании данных о содержании этих белков в сыворотке крови больных РЖ, в качестве дискриминационных уровней выбрали медианные показатели данных маркеров (212 нг/мл для ММП-2; 823 нг/мл для ММП-9). Показатели как общей, так и безрецидивной выживаемости больных РЖ были значительно выше в группе пациентов с низким уровнем ММП-2 (менее 212 нг/мл). Общая 5-летняя выживаемость в этой группе составила 70 против 32% (медиана 30 месяцев) в группе больных с высоким содержанием маркера (рис. 2А; $p=0,018$). Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составили 42 и 37% (медиана 30 месяцев) у больных с высокой и низкой концентрацией сывороточной ММП-2 соответственно, но это различие не достигало уровня статистической значимости (рис. 2Б; $p=0,701$).

Что касается связи уровня ММП-9 в сыворотке крови с прогнозом больных РЖ, статистически значимых различий мы не обнаружили, но прослеживалась тенденция к улучшению показателей выживаемости при уровнях маркера ниже порогового (823 нг/мл). Показатели общей и безрецидивной 5-летней выживаемости в группе с низкой концентрацией маркера составили 58 и 18% (медиана 32 месяца) соответственно, а в группе с высокой концентрацией ММП-9 в крови общая выживаемость составила 38% (медиана 31 месяц), безрецидивная – 46% (медиана 60 месяцев) (рис. 3; $p=0,29$ и $p=0,116$ соответственно).

Обсуждение

Поиск современных высокочувствительных биохимических и молекулярно-биологических

маркеров для диагностики и оценки прогноза злокачественных опухолей желудка представляется крайне актуальным в связи с частым выявлением этой опухоли, но во многих случаях результаты оценки их клинической значимости оказываются мало обнадеживающими. Тем не менее время от времени появляются публикации, которые стимулируют интерес не только экспериментаторов, но и клинических онкологов к этой проблеме. Представленная нами работа посвящена исследованию патогенетических факторов, которые имеют тесную связь с активным ростом, инвазией и метастазированием опухолей, в том числе и РЖ. Среди этих маркеров – ММП, которые относят к ключевым факторам, ассоциированным с инвазией и метастазированием опухолевых клеток [13], и галектин-3, который входит в большое семейство лектинов, связывающих β -галактозиды с эволюционно консервативным доменом распознавания углеводов [14]. Установлено, что N-концевой домен галектина-3 необходим для его мультимеризации и чувствителен к протеолизу ММП [4]. Следовательно, наш интерес к галектину-3 и выбор ММП для их одновременного изучения у больных РЖ не случайны и обусловлены тем, что в онкологии галектин-3 считают одним из активных биологических маркеров опухолевой трансформации, который часто ассоциирован с прогрессией злокачественных новообразований [15, 16], а ММП, в первую очередь желатиназы А и В (ММП-2 и ММП-9) – ключевые регуляторы таких важнейших свойств злокачественных опухолей, как инвазия, метастазирование и неоангиогенез. Как мы полагаем, сравнительный анализ вышеуказанных биологических маркеров при свершившейся опухолевой трансформации у больных РЖ и у практически здоровых доноров группы контроля позволит выделить те факторы, которые могут иметь значение в клинике этого заболевания.

Прежде всего мы провели сравнительный анализ данных по исследованию галектина-3, ММП-2, ММП-9 в крови больных РЖ и здоровых доноров и выявили, что концентрация галектина-3 в плазме крови статистически значимо выше у больных РЖ, чем в группе контроля, что соответствует результатам, полученным D. Cheng и соавт. [17], а также соотносится с результатами, полученными нами при анализе взаимосвязи уровней галектина-3 с проангиогенными факторами [18]. В этом исследовании было также установлено, что несмотря на имеющиеся различия, диагностические характеристики галектина-3 не



удовлетворяют критериям хорошего диагностического теста.

Сравнительный анализ сывороточных концентраций ММП-9 у больных РЖ и в контроле не выявил различий в уровнях этого маркера между обеими группами. В то же время концентрация ММП-2 у здоровых доноров была статистически значимо выше ($p < 0,05$), что соответствует данным литературы [19, 20]. Значимых корреляционных взаимосвязей между концентрациями галектина-3, ММП-2 и ММП-9 в крови обследованных больных РЖ не установлено.

Особого внимания заслуживает выявленная нами статистически значимая положительная корреляционная связь содержания галектина-3 в плазме крови с возрастом в группе контроля ($r_s = 0,51$, $p < 0,05$). Основываясь на данных отечественной и зарубежной литературы, можно предположить следующее: эта взаимосвязь обусловлена тем, что галектин-3 рассматривают как профибротическую молекулу, потенциальный маркер фиброза миокарда и печени [7, 11, 21], а с возрастом многократно возрастает риск развития хронической сердечной недостаточности и сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее в группе больных РЖ корреляционной взаимосвязи исследуемых маркеров с возрастом мы не обнаружили.

Анализ полученных данных не выявил значимой взаимосвязи уровней ММП-2 и ММП-9 в сыворотке крови больных РЖ со степенью дифференцировки опухоли. Такой взаимосвязи не обнаружено и для галектина-3, что согласуется с данными S.E. Baldus и соавт., которые использовали иммуногистохимический метод определения маркера в опухоли [22]. Не наблюдали и взаимосвязи содержания галектина-3 в плазме крови с показателями распространенности опухоли и ее локализацией. По данным литературы, галектин-3 имеет большое значение в опухолевой прогрессии [23–25]. Отмечено, что он регулирует экспрессию ММП при РЖ, тем самым играя

ключевую роль в процессах метастазирования [26]. В нашем исследовании уровни галектина-3 и ММП-2 в крови больных РЖ не зависели от глубины инвазии опухоли, лимфогенного и гематогенного метастазирования.

Статистически значимых различий общей и безрецидивной выживаемости больных РЖ в зависимости от уровня галектина-3 в плазме крови не выявлено. Вместе с тем наиболее выраженные различия 5-летней общей выживаемости отмечены при использовании в качестве порогового уровня галектина-3 его медианы, равной 12,9 нг/мл; лучшая выживаемость зарегистрирована при условно низких уровнях маркера (50 и 43% соответственно). При этом высокий (более медианы 212 нг/мл) уровень ММП-2 в сыворотке крови больных РЖ с высокой значимостью ухудшал общую выживаемость пациентов, что согласуется с ранее опубликованными данными [16]. Кроме того, высокое содержание ММП-9 в сыворотке крови больных РЖ благоприятно влияло на прогноз заболевания, хотя и только на уровне тенденции.

Заключение

В результате проведенного сравнительного клинико-лабораторного исследования нами получены неоднозначные данные о клиническом значении галектина-3, ММП-2 и ММП-9 при РЖ, их диагностической значимости и влиянии на прогноз заболевания. Для подтверждения обнаруженных нами тенденций необходимы дополнительные исследования с включением большего числа пациентов и тщательным мониторингом безрецидивной и общей выживаемости. Несмотря на публикации ряда авторов, в которых эти маркеры рассматриваются в качестве дополнительных диагностических и прогностических факторов при РЖ, мы полагаем, что рекомендовать внедрить их в клиническую практику для диагностики и оценки прогноза РЖ пока еще преждевременно. ☞

Дополнительная информация

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Е.А. Короткова – выполнение и анализ результатов биохимических исследований, анализ данных литературы, написание и редактирование

текста; Е.С. Герштейн и Н.Н. Зыбина – анализ данных литературы, написание текста; Е.В. Самойлова и И.О. Горячева – выполнение и анализ результатов биохимических исследований, редактирование текста; А.П. Петросян – набор материала, анализ историй болезни, формирование базы данных, редактирование текста; О.О. Янушевич, И.С. Стилиди и Н.Е. Кушлинский – дизайн исследования, редактирование итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.



Список литературы / References

1. Аксель ЕМ. Статистика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Сибирский онкологический журнал. 2017;16(3):5–11. doi: 10.21294/1814-4861-2017-3-5-11. [Axel EM. [Gastrointestinal cancer statistics]. Siberian Journal of Oncology. 2017;16(3):5–11. Russian. doi: 10.21294/1814-4861-2017-3-5-11.]
2. Niang DGM, Gaba FM, Diouf A, Hendricks J, Diallo RN, Niang MDS, Mbengue B, Dieye A. Galectin-3 as a biomarker in breast neoplasms: Mechanisms and applications in patient care. *J Leukoc Biol.* 2022;112(5):1041–1052. doi: 10.1002/JLB.5MR0822-673R.
3. Pokhare S, Sharma UC, Attwood K, Mansoor S. Clinical Significance of Galectin-3 Expression in Squamous Cell Carcinoma of Lung. *J Cancer Sci Clin Ther.* 2022;6(3):322–327. doi: 10.26502/jcsct.5079169.
4. Nowlaczyk AU, Yu LG. Galectin-3 – a jack-of-all-trades in cancer. *Cancer Lett.* 2011;313(2):123–128. doi: 10.1016/j.canlet.2011.09.003.
5. Nangia-Makker P, Hogan V, Balan V, Raz A. Chimeric galectin-3 and collagens: Biomarkers and potential therapeutic targets in fibroproliferative diseases. *J Biol Chem.* 2022;298(12):102622. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102622.
6. Ochiong J, Leite-Browning ML, Warfield P. Regulation of cellular adhesion to extracellular matrix proteins by galectin-3. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;246(3):788–791. doi: 10.1006/bbrc.1998.8708.
7. Драпкина ОМ, Деева ТА. Галектин-3 – биомаркер фиброза у пациентов с метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал.* 2015;(9):96–102. doi: 10.15829/1560-4071-2015-9-96-102. [Drapkina OM, Deeva TA. [Galectin-3 – biomarker of fibrosis in patients with metabolic syndrome]. *Russian Journal of Cardiology.* 2015;(9):96–102. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2015-9-96-102.]
8. Драпкина ОМ, Шепель РН, Деева ТА. Прогностическое значение определения уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6):82–86. doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-82-86. [Drapkina OM, Shepel RN, Deeva TA. [Prognostic significance of galectin-3 level assessment in metabolic syndrome patients with heart failure]. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(6):82–86. Russian. doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-82-86.]
9. Pang Y, Maxwell E, Sindrewicz-Goral P, Shapans A, Li S, Morgan M, Yu LG. Galectin-3 Is a Natural Binding Ligand of MCAM (CD146, MUC18) in Melanoma Cells and Their Interaction Promotes Melanoma Progression. *Biomolecules.* 2022;12(10):1451. doi: 10.3390/biom12101451.
10. Nangia-Makker P, Raz T, Tait L, Hogan V, Fridman R, Raz A. Galectin-3 cleavage: a novel surrogate marker for matrix metalloproteinase activity in growing breast cancers. *Cancer Res.* 2007;67(24):11760–11768. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-3233.
11. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Poirier F, Russo FP, Iredale JP, Haslett C, Simpson KJ, Sethi T. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(13):5060–5065. doi: 10.1073/pnas.0511167103.
12. Герштейн ЕС, Кушлинский НЕ. Клинические перспективы исследования ассоциированных с опухолью протеаз и их тканевых ингибиторов у онкологических больных. Вестник Российской академии медицинских наук. 2013;68(5):16–27. doi: 10.15690/vramn.v68i5.659. [Gershtein ES, Kushlinskii NE. [Clinical prospects of tumor-associated proteases and their tissue inhibitors investigation in oncologic patients]. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2013;68(5):16–27. Russian. doi: 10.15690/vramn.v68i5.659.]
13. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
14. Argüeso P, Panjwani N. Focus on molecules: galectin-3. *Exp Eye Res.* 2011;92(1):2–3. doi: 10.1016/j.exer.2010.11.009.
15. Tao L, Jin L, Dechun L, Hongqiang Y, Changhua K, Guijun L. Galectin-3 Expression in Colorectal Cancer and its Correlation with Clinical Pathological Characteristics and Prognosis. *Open Med (Wars).* 2017;12:226–230. doi: 10.1515/med-2017-0032.
16. Dong R, Zhang M, Hu Q, Zheng S, Soh A, Zheng Y, Yuan H. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *Int J Mol Med.* 2018;41(2):599–614. doi: 10.3892/ijmm.2017.3311.
17. Cheng D, Liang B, Li Y. Serum galectin-3 as a potential marker for gastric cancer. *Med Sci Monit.* 2015;21:755–760. doi: 10.12659/MSM.892386.
18. Ковалева ОВ, Зыбина НН, Грачев АН, Чанг ВЛ, Огнерубов НА, Стилиди ИС, Кушлинский НЕ. Галектин-3, гаптоглобин и проангиогенные факторы при раке желудка. Молекулярная медицина. 2022;(4):28–34. doi: 10.29296/24999490-2022-04-05. [Kovaleva OV, Zybina NN, Gratchev AN, Chang VL, Ognerubov NA, Stilidi IS, Kushlinskii NE. [Galectin-3, haptoglobin and proangiogenic factors in gastric cancer]. *Molecular Medicine.* 2022;20(4):28–34. Russian. doi: 10.29296/24999490-2022-04-05.]
19. Mroczko B, Lukaszewicz-Zajac M, Gryko M, Kędra B, Szmitkowski M. Clinical significance of serum levels of matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) and its tissue inhibitor (TIMP-2) in gastric cancer. *Folia Histochem Cytobiol.* 2011;49(1):125–131. doi: 10.5603/fhc.2011.0018.
20. Łukaszewicz-Zajac M, Mroczko B, Guzińska-Ustymowicz K, Pryczynicz A, Gryko M, Kemona A, Kędra B, Szmitkowski M. Matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) and their tissue inhibitor 2 (TIMP-2) in gastric cancer patients. *Adv Med Sci.* 2013;58(2):235–243. doi: 10.2478/ams-2013-0018.
21. Cheng W, Fuernau G, Desch S, Freund A, Feistritz HJ, Pöss J, Besler C, Lurz P, Büttner P, Thiele H. Circulating Galectin-3 in Patients with Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction Treated with Mild Hypothermia: A Biomarker Sub-Study of the SHOCK-COOL Trial. *J Clin Med.* 2022;11(23):7168. doi: 10.3390/jcm11237168.
22. Baldus SE, Zirbes TK, Weingarten M, Fromm S, Glossmann J, Hanisch FG, Mönig SP, Schröder W, Flucke U, Thiele J, Hölscher AH, Dienes HP. Increased galectin-3 expression in gastric cancer: correlations with histopathological subtypes, galactosylated antigens and tumor cell proliferation. *Tumour Biol.* 2000;21(5):258–266. doi: 10.1159/000030131.
23. Kim SJ, Shin JY, Cheong TC, Choi IJ, Lee YS, Park SH, Chun KH. Galectin-3 germline variant at position 191 enhances nuclear accumulation and activation of β -catenin in gastric cancer. *Clin Exp Metastasis.* 2011;28(8):743–750. doi: 10.1007/s10585-011-9406-8.
24. Manivannan P, Siddharaju N, Jatiya L, Verma SK. Role of pro-angiogenic marker galectin-3 in follicular neoplasms of thyroid. *Indian J Biochem Biophys.* 2012;49(5):392–394.
25. Papale F, Cafiero G, Grimaldi A, Marino G, Rosso F, Mian C, Barollo S, Pennelli G, Sorrenti S, De Antoni E, Barbarisi A. Galectin-3 expression in thyroid fine needle cytology (t-FNAC) uncertain cases: validation of molecular markers and technology innovation. *J Cell Physiol.* 2013;228(5):968–974. doi: 10.1002/jcp.24242.
26. Kim SJ, Shin JY, Lee KD, Bae YK, Choi IJ, Park SH, Chun KH. Galectin-3 facilitates cell motility in gastric cancer by up-regulating protease-activated receptor-1 (PAR-1) and matrix metalloproteinase-1 (MMP-1). *PLoS One.* 2011;6(9):e25103. doi: 10.1371/journal.pone.0025103.



Galectin-3 and matrix metalloproteinases 2 and 9 in peripheral blood of gastric cancer patients

E.A. Korotkova¹ • E.S. Gershtein^{1,2} • E.V. Samoilova¹ •
I.O. Goriacheva¹ • A.P. Petrosyan¹ • N.N. Zybina³ •
O.O. Yanushevich² • I.S. Stilidi¹ • N.E. Kushlinskii^{1,2}

Background: High incidence of gastric cancer (GC), its aggressive clinical course, rapid tumor dissemination, low sensitivity to chemotherapy and lack of reliable laboratory diagnostic criteria urgently require a search for the most informative markers associated with key biologic properties of the tumors.

Aim: Comparative analysis of galectin-3, matrix metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 levels in peripheral blood of GC patients and healthy donors, assessment of association of these markers with clinical morphological characteristics of the disease, and prognosis of overall and relapse-free survival.

Materials and methods: Sixty (60) primary treatment-naïve GC patients (38 men, 22 women) aged 29 to 81 years and 90 healthy donors compatible with their age and sex were included into the study. Galectin-3 was measured in EDTA plasma, MMP-2 and MMP-9 in serum with standard direct enzyme immunoassay kits "Human MMP-2 (total)", "Human MMP-9 (total)", "Human Galectin-3" (R&D Systems, USA).

Results: Plasma galectin-3 concentration in the GC patients was significantly higher than in the healthy controls (median 12.9 and 10.6 ng/ml, respectively; $p < 0.0001$). No difference in serum MMP-9 levels between GC patients and control subjects were found, while MMP-2 level in the control group was significantly higher, than in the GC patients ($p = 0.039$). No association between galectin-3, MMP-2, and MMP-9 blood levels in the GC patients could be identified. In contrast to GC patients, there was a positive correlation of plasma galectin-3 with age in the control group ($r_s = 0.51$, $p < 0.005$). No associations between the biomarkers levels in blood and clinical and

morphological characteristics of GC were established, except MMP-9 being higher at T_{4a} invasion depth as compared to the earlier T₂ level. Marked differences in the overall survival depending on plasma galectin-3 levels were found, with the cut-off level of 12.9 ng/ml: the 5-year overall survival in the patients with low galectin-3 was better, than in those with its higher level (50 and 43%, respectively; however, the difference was non-significant, $p > 0.1$). Both overall and relapse-free survival of the GC patients was higher in those with low (< 212 ng/ml) serum MMP-2: the 5-year overall survival in this group comprised 60% versus 23% in the patients with higher MMP-2 ($p = 0.018$). The difference in relapse-free survival was non-significant. Serum MMP-9 levels had no significant impact on the survival of GC patients.

Conclusion: The ambiguous data on the clinical role of galectin-3, MMP-2, MMP-9 in GC obtained in this study indicate the necessity of further investigation of their possible utility for the diagnostics and prognosis of treatment results.

Key words: gastric cancer, galectin-3, matrix metalloproteinase 2, matrix metalloproteinase 9, serum, plasma

For citation: Korotkova EA, Gershtein ES, Samoilova EV, Goriacheva IO, Petrosyan AP, Zybina NN, Yanushevich OO, Stilidi IS, Kushlinskii NE. Blood galectin-3 and matrix metalloproteinases 2 and 9 in gastric cancer patients. Almanac of Clinical Medicine. 2023;51(1):23–31. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-001.

Received 21 December 2022; revised 19 January 2023; accepted 27 January 2023; published online 22 February 2023

Ekaterina A. Korotkova – PhD (in Biol.), Senior Research Fellow, Laboratory of Clinical Biochemistry¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2509-5232>

✉ Kashirskoe shosse 23, Moscow, 115478, Russian Federation.

E-mail: katinka-kor@yandex.ru

Elena S. Gershtein – Doctor of Biol. Sci., Professor, Leading Research Fellow, Laboratory of Clinical Biochemistry¹; Professor, Chair of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Faculty of Additional Professional Education²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>.

E-mail: esgershtein@gmail.com

Ekaterina V. Samoilova – Biologist, Laboratory of Clinical Biochemistry¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3178-8331>. E-mail: mediket@mail.ru

Irina O. Goriacheva – Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Laboratory of Clinical Biochemistry¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5522-291X>. E-mail: irina.goriacheva@gmail.com

Aram P. Petrosyan – Oncologist, Surgical Department No. 7¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2149-4236>. E-mail: aramsurgeon@mail.ru

Natalia N. Zybina – Doctor of Biol. Sci., Professor, Head of Department of Laboratory Diagnostics³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2878>. E-mail: zybinan@inbox.ru

Oleg O. Yanushevich – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Rector²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0059-4980>. E-mail: nauch.ot@mail.ru

Ivan S. Stilidi – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Director¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>. E-mail: info@ronc.ru

Nikolay E. Kushlinskii – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Head of Laboratory of Clinical Biochemistry¹; Head of Chair of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Faculty of Additional Professional Education²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>. E-mail: biochimia@yandex.ru

Funding

The study was performed as a part of the State Task for the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

E.A. Korotkova, biochemical studies, analysis of the literature, text writing and editing; E.S. Gershtein and N.N. Zybina, analysis of the literature, text writing; E.V. Samoilova and I.O. Goriacheva, biochemical studies, text editing; A.P. Petrosyan, data collection, medical file analysis, preparation of the database, text editing; O.O. Yanushevich, I.S. Stilidi, and N.E. Kushlinskii, study design, editing of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Kashirskoe shosse 23, Moscow, 115478, Russian Federation

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; ul. Delegatskaya 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation

³The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine; ul. Akademika Lebedeva 4–2, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation



Оригинальная статья

Результаты хирургического лечения гигантских аневризм средних мозговых артерий: ретроспективное исследование

Пилипенко Ю.В.¹ • Элиава Ш.Ш.¹ • Коновалов А.Н.¹ • Гребенев Ф.В.¹ • Барчунов Б.В.²

Пилипенко Юрий Викторович – канд. мед. наук, врач-нейрохирург, ст. науч. сотр. 3-го сосудистого отделения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4001-3212>

✉ 125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, Российская Федерация.
E-mail: 3664656@mail.ru

Элиава Шалва Шалвович – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, врач-нейрохирург, заведующий 3-м сосудистым отделением¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6103-9329>.
E-mail: eliava@nsi.ru

Коновалов Антон Николаевич – канд. мед. наук, врач-нейрохирург, науч. сотр. 3-го сосудистого отделения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0932-4752>.
E-mail: ankonovalov@nsi.ru

Гребенев Федор Вячеславович – врач-нейрохирург, аспирант 3-го сосудистого отделения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2622-7804>.
E-mail: grebenevf@gmail.com

Барчунов Борис Владимирович – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр.²
E-mail: neurosrngn@yahoo.com

Актуальность. Хирургическое лечение гигантских аневризм средней мозговой артерии (СМА) представляет собой сложную задачу. При этом информация о современных его принципах весьма ограничена: публикации основываются на отдельных случаях и небольших сериях. **Цель** – определить виды операций и оценить результаты хирургического лечения пациентов с гигантскими аневризмами СМА.

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы данные 55 пациентов, прооперированных по поводу гигантских аневризм СМА в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России в период с 2010 по 2021 г. Катамнез прослежен у 52 пациентов и составил от 6 до 120 месяцев (в среднем $53,1 \pm 33,7$ месяца).

Результаты. Гигантские аневризмы СМА в 33 (60%) случаях находились в области бифуркации М1-сегмента, в 11 (20%) – на М1-сегменте, в 7 (12,7%) – на М2, в 4 (7,3%) – на М3- и М4-сегментах. В 32 (58,2%) случаях аневризмы имели мешотчатую форму, в 23 (41,8%) были фузиформными. Хирургическое лечение гигантских аневризм СМА включало в себя клипирование шейки (50,9%, $n=28$), клипирование с формированием просвета артерии (3,6%, $n=2$), создание анастомозов (34,5%, $n=19$), укрепление хирургической марлей (3,6%, $n=2$) и эндоваскулярные операции (7,3%, $n=4$). Ухудшение неврологического статуса в периоперационном периоде отмечено у 50,9% ($n=28$) пациентов, летальность составила 1,8% ($n=1$). Тотальное выключение гигантских аневризм было достигнуто в 78,2% ($n=43$). В отдаленном периоде удовлетворительные результаты наблюдались

у 76,9% пациентов (у 40 из 52 доступных в катамнезе).

Заключение. Микрохирургическое клипирование и создание анастомозов были наиболее часто выполняемым хирургическим пособием при лечении гигантских аневризм СМА. Подобные операции технически сложны и сопровождаются достаточно высоким числом осложнений. Основными направлениями будущих исследований видятся поиск новых, более точных методов диагностики коллатерального кровообращения в бассейне корковых ветвей СМА, совершенствование алгоритма выбора типа анастомоза, а также изучение долгосрочных результатов после эндоваскулярного и комбинированного методов лечения. Особенно важным считаем тщательное динамическое наблюдение за пациентами в отдаленном периоде после операции, а также обеспечение их возможностью качественных контрольных ангиографических исследований.

Ключевые слова: экстра-интракраниальный микроанастомоз, клипирование, сложная аневризма, гигантская аневризма, аневризма средней мозговой артерии, хирургическое лечение

Для цитирования: Пилипенко ЮВ, Элиава ШШ, Коновалов АН, Гребенев ФВ, Барчунов БВ. Результаты хирургического лечения гигантских аневризм средних мозговых артерий: ретроспективное исследование. Альманах клинической медицины. 2023;51(1):32–44. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-005.

Поступила 20.08.2022; доработана 03.04.2023; принята к публикации 05.04.2023; опубликована онлайн 19.04.2023

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России; 125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, Российская Федерация

² Центр физического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук»; 108841, Московская область, г. Троицк, Калужское шоссе, 4/1, Российская Федерация



Аневризмы средней мозговой артерии (СМА) от числа всех аневризм головного мозга составляют от 25,7 до 48% [1–4], но гигантских размеров достигают в 0,5–4,8% случаев [1–5]. Примечательно, что гигантские аневризмы СМА чаще, чем гигантские аневризмы других локализаций, ассоциированы с субарахноидальным кровоизлиянием (САК) [5].

Лечение гигантских аневризм СМА, несмотря на совершенствование микрохирургических и эндоваскулярных методов, остается сложной задачей. Проблема усугубляется, когда помимо огромных размеров имеются другие сложные для хирургии характеристики аневризмы: фузиформное строение, внутрисосудистое тромбирование, склерозированные или кальцинированные стенки, отхождение ветвей от купола аневризмы, локализация в области М1-сегмента и пр. [6–8].

В настоящей статье представлен 12-летний опыт лечения гигантских аневризм СМА. Цель исследования – определить виды операций и оценить результаты хирургического лечения.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ клинических, хирургических, ангиографических и ка-тамнестических данных пациентов с гигантскими аневризмами СМА, находившихся на лечении в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России в период с 2010 по 2021 г. Всего за указанный период в нашем центре проходили лечение 5685 пациентов с 7300 интракраниальными аневризмами. Аневризмы СМА выявлены в 1847 (25,3%) случаях. Среди всех аневризм СМА гигантские диагностированы в 55 (3%) наблюдениях, которые и были включены в настоящий анализ.

Результаты лечения оценивали через 14 дней после операции и в отдаленном периоде (минимум через 6 месяцев). Клинические результаты определяли на основании Модифицированной шкалы Рэнкина (МШР). К удовлетворительным отнесены исходы, соответствующие 0–2 баллам, неудовлетворительным – 3–4 баллам, плохим – 5 (вегетативный статус) и 6 (смерть) баллам. Оценку полноты исключения гигантских аневризм СМА по данным послеоперационной ангиографии проводили по 3 степеням: тотальная окклюзия, частичная окклюзия (контрастирование остатка шейки мешотчатой аневризмы или части тела фузиформной аневризмы) и отсутствие окклюзии.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (протокол № 01/2019 от 31.01.2019).

Статистический анализ выполняли в программе Excel 2019 (Microsoft Corp., США). В качестве параметров описательной статистики рассчитывали относительные частоты (%). Количественные данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы.

Результаты

Пациенты

Из 55 пациентов, прооперированных по поводу гигантских аневризм СМА, было 33 (60%) мужского пола и 22 (40%) женского. Возраст пациентов варьировал от 2 до 74 лет (средний – $45,7 \pm 16,4$ года). САК в анамнезе отмечено у 26 (47,3%) больных. В 10 случаях заболевание проявлялось церебральной ишемией, в 7 – псевдотуморозными симптомами, еще в 7 – головной болью, у 5 аневризм была бессимптомной.

Таблица 1. Морфологические характеристики гигантских аневризм средней мозговой артерии

Локализация аневризмы	Количество пациентов, абс. (%)	Форма аневризмы		Частично тромбированная	Склероз стенок	Размер аневризмы, мм		
		мешотчатая	фузиформная			25–30	31–40	более 40
М1-сегмент	11 (20)	1	10	11	2	4	4	3
Бифуркация СМА	33 (60)	30	3	23	16	22	8	3
М2-сегмент	7 (12,7)	1	6	6	2	6	1	
М3-сегмент	4 (7,3)		4	4	1	3	1	
Всего, абс. (%)	55 (100)	32 (58,2)	23 (41,8)	44 (80)	21 (38,2)	35 (63,6)	14 (25,5)	6 (10,9)

СМА – средняя мозговая артерия

Таблица 2. Виды операций при гигантских аневризмах средней мозговой артерии

Локализация аневризмы	Количество пациентов, абс. (%)	Вид операции				
		КШ	КФПА	байпас	укрепление стенок	ЭО
M1-сегмент	11 (20)	1		8	1	1
Бифуркация СМА	33 (60)	26		6	1	
M2-сегмент	7 (12,7)	1	2	4		
M3-сегмент	4 (7,3)			1		3
Всего, абс. (%)	55 (100)	28 (50,9)	2 (3,6)	19 (34,5)	2 (3,6)	4 (7,3)

КФПА – клипирование с формированием просвета артерии, КШ – клипирование шейки, СМА – средняя мозговая артерия, ЭО – эндоваскулярная операция

В первые 14 суток САК было оперировано только 5 пациентов.

В табл. 1 дано распределение аневризм по сегментам в зависимости от морфологических характеристик. Больных с множественными аневризмами было 13 (23,6%). Во всех случаях гигантские аневризмы СМА сочетались только с аневризмами передних отделов виллизиева круга. При этом наиболее часто при множественных аневризмах выявлялись аневризмы СМА противоположного бассейна ($n=6$) и аневризмы передней соединительной артерии ($n=5$). Частичное тромбирование полости гигантской аневризмы СМА выявлено в большинстве случаев (80%). Фузиформное строение гигантской аневризмы СМА отмечено в 23 (41,8%) случаях, в основном такие аневризмы локализовались не в области бифуркации ($n=20$). Супергигантские аневризмы (свыше 40 мм) преимущественно встречались в проксимальных отделах СМА.

Типы операций

Микрохирургические операции при гигантских аневризмах СМА проведены в 51 случае, эндоваскулярные – в 4. В табл. 2 виды операций распределены в зависимости от сегмента СМА.

Наиболее частой операцией было клипирование шейки (КШ) – в половине (50,9%) всех случаев. Клипирование аневризмы одной клипсой произведено только в 5 наблюдениях. У остальных 23 пациентов выполнено множественное клипирование с наложением от 2 до 7 клипс (в среднем – $3,2 \pm 1,5$). Пример клипирования гигантской аневризмы приведен на рис. 1. У 17 больных перед КШ проведена тромбэктомия из полости гигантской аневризмы. У 6 больных тромбэктомию делали после КШ.

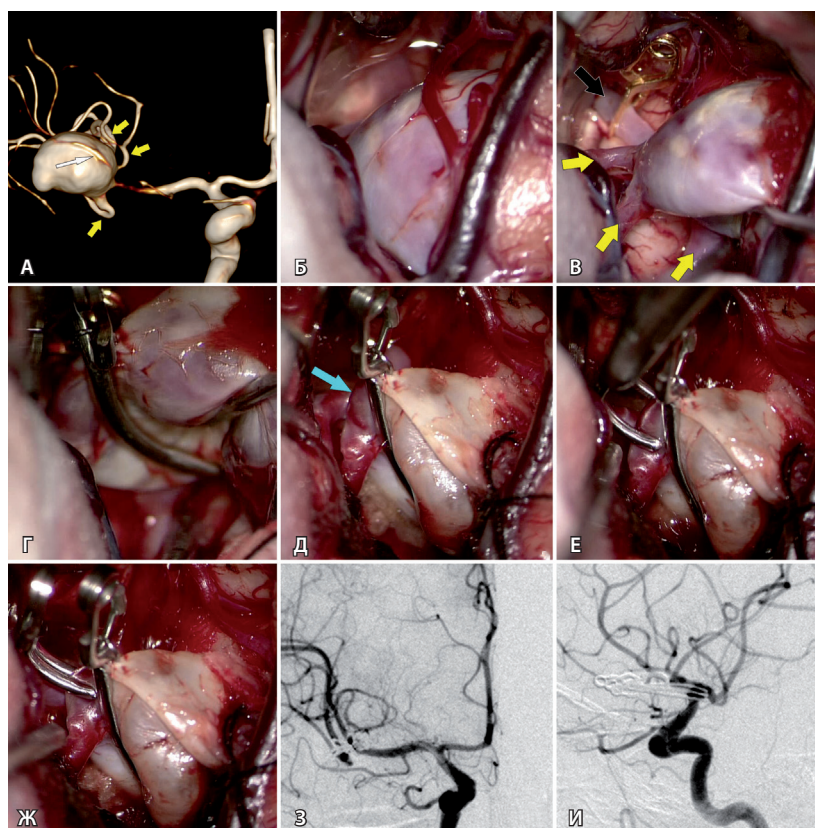


Рис. 1. Клипирование гигантской аневризмы средней мозговой артерии (СМА) справа у пациентки Г., 59 л. **А** – при компьютерной томографической ангиографии определяется гигантская аневризма трифуркации СМА справа (желтыми стрелками указаны три M2-ветви СМА справа, белой стрелкой указана припаянная к телу аневризмы передняя височная артерия). **Б** – интраоперационное фото: отмечается выступающее в силвиеву щель тело аневризмы СМА справа. **В** – после наложения временной клипсы на M1-сегмент справа (указан черной стрелкой) мешок аневризмы релаксировал, что позволило выделить и визуализировать три M2-ветви (указаны желтыми стрелками). **Г** – длинная изогнутая клипса наложена на шейку аневризмы. **Д** – после клипирования наблюдается небольшой остаточный участок шейки аневризмы (указан стрелкой) у теменного M2-сегмента. **Е** – наложение на остаточный участок шейки аневризмы маленькой изогнутой клипсы. **Ж** – результат клипирования шейки аневризмы двумя клипсами. **З** – контрольная церебральная ангиография в прямой проекции. **И** – контрольная церебральная ангиография в боковой проекции

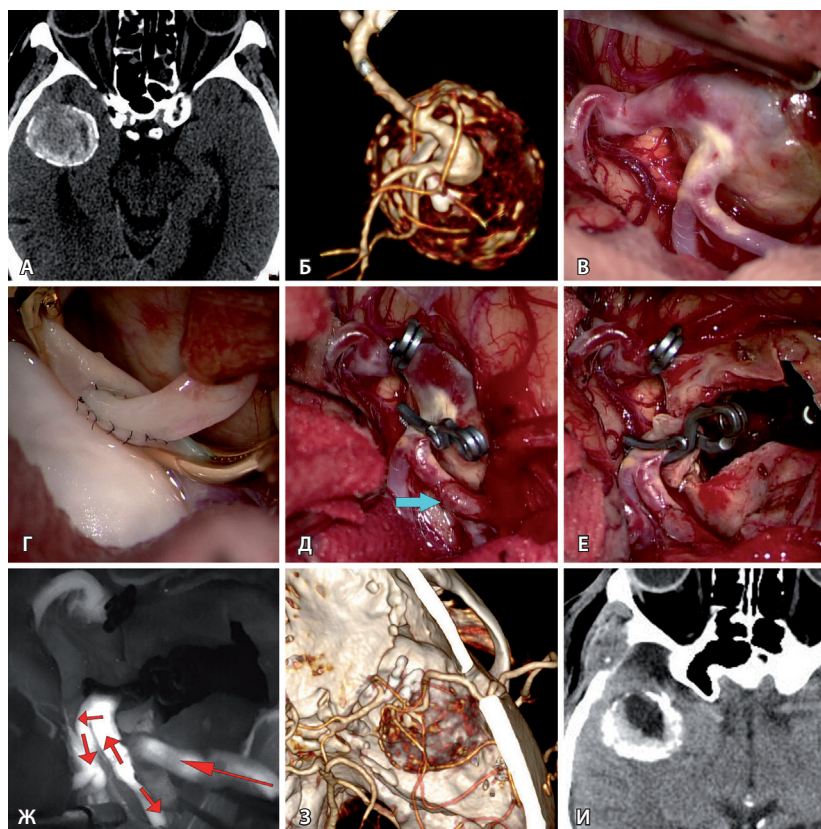


Рис. 2. Треппинг с тромбэктомией гигантской фузиформной частично тромбированной аневризмы М2-сегмента средней мозговой артерии (СМА) после создания экстра-интракраниального микроанастомоза у пациента Т., 69 л. **А** – компьютерная томография до операции: определяется гигантская частично тромбированная аневризма правой СМА. **Б** – компьютерная томографическая ангиография (3D) до операции: видна функционирующая часть фузиформной частично тромбированной аневризмы М2-сегмента правой СМА. **В** – интраоперационное фото: вид аневризмы после препаровки сильвиевой щели. **Г** – анастомоз между поверхностной височной артерией и М2-сегментом СМА. **Д** – треппинг аневризмы (стрелкой указан анастомоз). **Е** – вид аневризмы после тромбэктомии из ее полости. **Ж** – флюоресцентная видеоангиография: видно хорошее контрастирование шунта через анастомоз и заполнение М2-ветвей (стрелками указано направление кровотока). **З** – компьютерная томографическая ангиография (3D) после операции: аневризма не контрастируется и хорошо заполняется экстра-интракраниальный анастомоз. **И** – компьютерная томография головы после операции

Клипирование с формированием просвета артерии (КФПА) выполнено только в 2 случаях при фузиформных гигантских аневризмах М2-сегмента СМА. В одном из этих случаев перед клипированием потребовалась тромбэктомия.

Операции с созданием байпаса сделаны в 19 случаях. Байпас перед треппингом аневризмы выполнен у 10 пациентов (в 8 случаях после треппинга проведена тромбэктомия). В 3 случаях при фузиформных гигантских аневризмах проведено проксимальное клипирование с целью создания возможности ретроградного кровоснабжения ветвей, выходящих из аневризмы. У 4 пациентов была реваскуляризация

одной из М2-ветвей, где гигантская аневризма клипирована вместе с устьем данной ветви. В 2 случаях потребность в анастомозе возникла как экстренная мера вследствие тромбоза одной из ветвей СМА после КИШ. Наиболее частым ($n = 15$) байпасом был микроанастомоз между М2–М4 ветвью СМА и поверхностной височной артерией (ПВА). Пример представлен на рис. 2. Микроанастомозы с двумя ветвями ПВА выполнены в 6 случаях. Высокопоточный байпас между наружной сонной артерией и М2-сегментом СМА с использованием графта лучевой артерии выполнен в 3 случаях при гигантской аневризме М1-сегмента. В 1 наблюдении произведена местная реимплантация одной М2-ветви в другую.

В 2 случаях от клипирования и реваскуляризирующих операций у пожилых пациентов с фузиформными аневризмами без признаков разрыва, у которых во время операции обнаружено значительное атеросклеротическое поражение стенок аневризмы и ветвей СМА, отказались. Им проведено укрепление стенок аневризмы хирургической марлей и фибрин-тромбиновым клеем.

Эндоваскулярные операции выполнены в 4 случаях: имплантация потокового стента у 1 пациента с аневризмой М1-сегмента и окклюзия несущей артерии у 3 пациентов с аневризмами М3-сегмента. Решение об имплантации потокового стента принято по причине отказа пациента от микрохирургической операции с созданием байпаса.

Осложнения

Все операционные осложнения распределены в зависимости от локализации аневризмы и систематизированы в табл. 3.

Интраоперационных осложнений при эндоваскулярных операциях не наблюдалось. Среди 51 микрохирургической операции интраоперационный разрыв зарегистрирован в 5 (9,8%) случаях. В 4 из 5 случаев с интраоперационным кровотечением больные не имели послеоперационных осложнений.

В одном наблюдении у больного с фузиформной гигантской аневризмой М2-сегмента СМА планировались байпас и треппинг. При краниотомии над гребнем крыловидной кости была повреждена твердая мозговая оболочка и прилежащая к ней стенка гигантской аневризмы. На фоне выраженного кровотечения с кровопотерей около 2 л произошло вспучивание мозга. Операция была ограничена клипированием места разрыва с укреплением остаточной

**Таблица 3.** Осложнения операций при гигантских аневризмах средней мозговой артерии

Локализация аневризмы	Количество пациентов, абс. (%)	Интраоперационные осложнения		Нарастание симптомов после операции	Ишемия			Гематома
		разрыв	тромбоз артерии		ЛСА	M2–M3 ветви	мостиковые вены	
M1-сегмент	11 (20)	1		4	2	2		
Бифуркация СМА	33 (60)	3	3	19	6	5	6	1
M2-сегмент	7 (12,7)	1	2	3		1	2	1
M3-сегмент	4 (7,3)			3		2	1	
Всего, абс. (%)	55 (100)	5 (9,1)	6 (10,9)	28 (50,9)	8 (14,5)	10 (18,2)	9 (16,4)	2 (3,6)

ЛСА – лентикулостриарная артерия, СМА – средняя мозговая артерия

Таблица 4. Причины послеоперационной артериальной ишемии

Вид ишемии	Окклюзия артерии намеренная	Тромбоз артерии после тромбэктомии	Окклюзия артерии ненамеренная	Вазоспазм	Неудача байпаса	Всего
Ишемия в зоне кровоснабжения M2–M3 ветвей СМА	2*	3		3	2	10
Ишемические очаги в области кровоснабжения ЛСА	3**	2	3			8

ЛСА – лентикулостриарная артерия, СМА – средняя мозговая артерия

* Эндоваскулярная операция с окклюзией M3-сегментов при фузиформных гигантских аневризмах

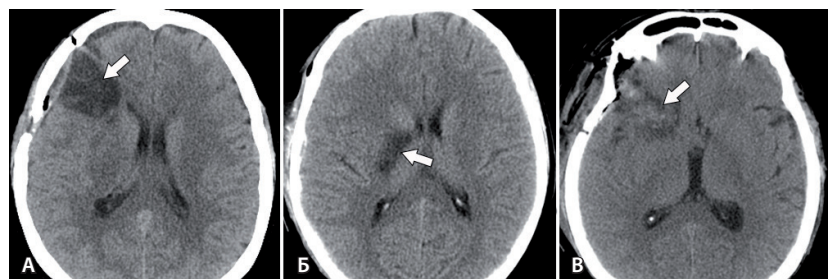
** ЛСА в зоне треппинга при байпасах

фузиформной части аневризмы хирургической марлей. После операции больной находился в тяжелом состоянии. Через 2 недели у него произошло еще одно кровоизлияние из резидуальной части аневризмы. Несмотря на ревизионную операцию с треппингом остаточной аневризмы, больной скончался.

Интраоперационный тромбоз M2-ветвей отмечен у 6 (35,3%) из 17 больных, которым перед КШ проведена тромбэктомия. В случаях, когда тромбэктомия не проводилась, интраоперационного тромбоза не было. Во всех случаях интраоперационного тромбоза предпринимали попытку реканализации тромбированной ветви путем пункционного введения фибринолитического препарата. Подробное описание методики приведено в нашей работе [9]. В 4 случаях удалось лизировать острый тромб и восстановить кровоток в M2-ветви. В 2 наблюдениях после неудачного фибринолиза произведен экстренный микроанастомоз с использованием ветви ПВА в качестве донора.

Наиболее частым послеоперационным осложнением была ишемия головного мозга,

которая наблюдалась у 27 (49,1%) пациентов. Как видно из данных табл. 4, в 10 случаях (18,2%) она была связана с окклюзией на уровне M2- или M3-сегментов СМА. У этих пациентов при аксиальной компьютерной томографии отмечались гомогенные очаги пониженной плотности с четкими границами, распространяющиеся в пределах одной или нескольких долей полушария головного мозга (рис. 3А). В 9 из 10 случаев к моменту выписки у пациентов сохранялась

**Рис. 3.** Виды послеоперационных ишемических нарушений (стрелки): **А** – ишемия в бассейне лобной ветви средней мозговой артерии справа; **Б** – ишемия в бассейне лентикулостриарной артерии справа; **В** – ишемия, связанная с нарушением венозного оттока в области правой лобной доли

**Таблица 5.** Степень окклюзии гигантских аневризм в зависимости от сегмента средней мозговой артерии

Локализация аневризмы	Количество пациентов, абс. (%)	Тотальная окклюзия	Частичная окклюзия	Отсутствие окклюзии
M1-сегмент	11 (20)	8	2	1
Бифуркация СМА	33 (60)	26	6	1
M2-сегмент	7 (12,7)	5	2	
M3-сегмент	4 (7,3)	4		
Всего, абс. (%)	55 (100)	43 (78,2)	10 (18,2)	2 (3,6)

СМА – средняя мозговая артерия

стойкая неврологическая симптоматика. Показатель МШР на момент выписки варьировал от 1 до 5 баллов (медиана – 3 балла). Очаги ишемии в области базальных ганглиев при нарушении кровообращения в лентикулостриарных артериях отмечались в 8 (14,5%) случаях. Они имели относительно небольшие размеры и четкие границы (рис. 3Б). При этом стойкая неврологическая симптоматика к моменту выписки была только у 5 пациентов. Показатель МШР колебался от 1 до 4 баллов (медиана – 3 балла).

В 9 (16,4%) случаях отмечены гетерогенные очаги ишемии, которые имели нечеткие границы и распространение в пределах одной доли: у 6 пациентов в лобной доле и у 3 – в височной. У 4 пациентов эти очаги сопровождалось вторичным геморрагическим пропитыванием (рис. 3В). Мы связали данные ишемические очаги с нарушением оттока в мостиковых венах, которые были повреждены в ходе микрохирургической операции. Доля данных нарушений среди микрохирургических операций составила 17,6%. В 7 из 9 случаев эти очаги приводили к неврологической симптоматике. У 4 пациентов симптоматика практически полностью регрессировала к выписке, и только у 3 больных с венозной ишемией к моменту выписки наблюдались стойкие неврологические симптомы. Показатель МШР на момент выписки составлял от 1 до 4 баллов (медиана – 2 балла).

На количество послеоперационных ишемий не повлияло частичное и полное иссечение стенок гигантской аневризмы. Так, среди 15 больных, у которых была тромбэктомия, а резекция стенок не проводилась, ишемия зарегистрирована у 9 (60%). Из 19 больных, которым помимо тромбэктомии проведена резекция стенок гигантской аневризмы, ишемия отмечалась у 11 (57,9%) ($p=0,45$, тест χ^2).

Причины неудач байпасов

Проходимость микроанастомозов по данным послеоперационной ангиографии была подтверждена в 12 (80%) случаях. В 3 наблюдениях, где анастомоз после операции полностью не контрастировался, пациенты не имели ишемических нарушений.

В 2 случаях, когда при гигантских аневризмах бифуркации СМА была предпринята попытка реваскуляризации трех M2-ветвей за счет двух ветвей ПВА, байпасы имели частичную неудачу, что привело к послеоперационным ишемическим нарушениям в отдельных ветвях и неврологическим осложнениям.

У 2 пациентов, которым выполнен экстренный анастомоз по причине интраоперационного тромбоза, несмотря на хороший поток в байпасе по данным послеоперационной ангиографии, все равно имелись неврологические осложнения вследствие ишемических нарушений.

В одном из наблюдений на фоне выраженной внутричерепной гипертензии, обусловленной тяжелой САК и вазоспазмом, произошло тромбирование высокопоточного байпаса, что сопровождалось обширной полушарной ишемией.

В общей сложности из 19 пациентов с байпасами у 4 байпасы после операции полностью не контрастировались, и у 1 больного с двустольным микроанастомозом не контрастировалась одна из ветвей. В целом состоятельность и проходимость байпасов на основании послеоперационной ангиографии составила 80% (20 из 25).

Ближайшие результаты лечения

Через 14 дней после операции 38 (69,1%) пациентов были в удовлетворительном состоянии. У 15 (27,3%) больных результаты оказались неудовлетворительными, поскольку отмечались

**Таблица 6.** Отдаленные результаты операций при гигантских аневризмах средней мозговой артерии

Локализация аневризмы	Количество пациентов, абс. (%)	Оценка по Модифицированной шкале Рэнкина, баллы							
		при выписке				катамнез			
		0–2	3–4	5	6	0–2	3–4	6	нет данных
M1-сегмент	11 (20)	7	3	1		7	1	3	
Бифуркация СМА	33 (60)	23	10			24	6	1	2
M2-сегмент	7 (12,7)	5	1		1	5	1	1	
M3-сегмент	4 (7,3)	3	1			4			
Всего, абс. (%)	55 (100)	38 (69,1)	15 (27,3)	1 (1,8)	1 (1,8)	40 (72,7)	8 (14,5)	5 (9,1)	2 (3,6)

СМА – средняя мозговая артерия

признаки выраженной инвалидизации. Один (1,8%) пациент находился в вегетативном статусе. На госпитальном этапе лечения скончался 1 (1,8%) пациент.

По данным контрольной ангиографии, тотального выключения удалось достичь в 78,2% случаев. Степени окклюзии представлены в табл. 5. Среди мешотчатых гигантских аневризм полностью выключены 26 (81,3%) из 32, среди фузиформных – 17 (73,9%) из 23. К невыключенным фузиформным аневризмам отнесены 2 случая, когда гигантские аневризмы в ходе микрохирургической операции были укреплены.

Отдаленные результаты операций

Очные консультации и телефонное анкетирование в отдаленном периоде проведены у 52 пациентов. Катамнез составил от 6 до 120 месяцев, средний – $53,1 \pm 33,7$ месяца. Недоступны катамнезу были 2 пациента.

В отдаленном периоде у 40 (76,9%) из 52 доступных для оценки пациентов сохранялись удовлетворительные клинические результаты (табл. 6). У 8 больных (15,4%) отмечались признаки инвалидизации (оценка по МШР 3 балла). От последствий исходно тяжелого САК и операции через 6 месяцев скончалась 1 (1,9%) пациентка.

Новые фатальные интракраниальные кровоизлияния, связанные с оперированной аневризмой, отмечены у 3 (5,8%) пациентов. У 1 пациента 69 лет фатальное кровоизлияние произошло через 4 года после операции по поводу мешотчатой гигантской аневризмы бифуркации СМА. При выписке на контрольной ангиографии у него отмечалась небольшая резидуальная

часть шейки. Контрольные ангиографические исследования, несмотря на рекомендации, он не проходил. В заключении аутопсии говорится о кровоизлиянии в области проведенной операции. У одной пациентки 61 года кровоизлияние произошло через 1 год из фузиформной гигантской аневризмы M1-сегмента, которая была укреплена. Кроме этого, у 1 пациента 23 лет кровоизлияние возникло через 3 года после имплантации потокового стента на уровне фузиформной гигантской аневризмы M1-сегмента.

Общая летальность с учетом ближайшего и отдаленного периодов составила 9,4% – 5 пациентов из 53 доступных для оценки.

У 34 пациентов в отдаленном периоде проведены контрольные ангиографические исследования. У 10 из них на момент выписки были функционирующие байпасы. Все они в отдаленном периоде также были проходимы.

Из 28 пациентов, у которых при раннем контроле отмечалась тотальная окклюзия, только у 1 (3,6%) зарегистрировали появление контрастирования небольшой части шейки. Данному пациенту было рекомендовано наблюдение. У 3 пациентов после частичного клипирования мешотчатых гигантских аневризм отрицательной динамики в интервале от 1 до 3 лет не наблюдалось. У 1 пациента в течение 6 месяцев после операции произошло значительное увеличение части шейки. Ему проведена повторная операция – клипирование резидуальной аневризмы.

В 1 случае наблюдалось неполное тромбирование аневризмы на фоне потокового стента.

Среди 18 пациентов, которые исследование не проходили, было 3 смерти, из них 2 – от кровоизлияний.



Обсуждение

Одно из первых описаний фузиформной частично тромбированной аневризмы СМА, размеры которой превышали 8 см, дано в статье A.R. Sadik и соавт. в 1965 г. [10]. После ангиографии и эксплоративной трепанации пациентка умерла. C.G. Drake, проанализировавший 9 случаев хирургического лечения гигантских аневризм СМА, опубликованных в разных источниках с 1965 по 1977 г., отметил, что 4 (44%) из них имели летальные исходы [11].

В работах последних 10 лет, где микрохирургические операции при гигантских аневризмах СМА были приоритетными, послеоперационные осложнения регистрировали у 23,3–60% больных [1, 3]. Среди наших пациентов с гигантскими аневризмами СМА, которым в 92,7% проведены микрохирургические операции, в большинстве случаев достигнуты удовлетворительные клинические результаты: периоперационная летальность составила 1,8%; различные осложнения отмечались у 50,9% больных. Наиболее частым послеоперационным осложнением была острая ишемия. По данным разных авторов, послеоперационная ишемия при лечении гигантских аневризм СМА встречается в 14–25% случаев [1, 4, 12, 13]. Мы наблюдали ишемические нарушения у 49,1% пациентов. Столь высокий процент мы объясняем тем, что помимо проблем, связанных с нарушением кровообращения в крупных артериальных ветвях СМА и в лентикулостриарных артериях, в данную группу осложнений мы также включили нарушения венозного оттока.

Отек и геморагия в области лобной и височной долей вследствие нарушения венозного оттока при диссекции сильвиевой щели были отмечены исследователями ранее [14, 15]. Именно поэтому рекомендуется максимально щадящее выделение вен в области сильвиевой щели [16, 17]. Наш опыт свидетельствует, что полностью сохранить венозную анатомию при микрохирургическом выделении гигантских аневризм СМА удастся не часто. Вместе с тем, несмотря на значительное количество (16,4%) ишемических нарушений, связанных с затруднением венозного оттока, у большинства пациентов ассоциированные с этим симптомы регрессируют в течение ближайших недель после операции.

В последнее время на этапе планирования микрохирургических операций мы в значительной степени полагаемся на предоперационное трехмерное моделирование на основании компьютерной томографической ангиографии,

с отдельным разграничением артерий и вен, прилежащих к аневризме. Для нас очень важным стало уточнение прилегания стенки аневризмы к твердой мозговой оболочке в области гребня крыловидной кости, где может произойти повреждение на этапе краниотомии.

По нашим данным, наиболее стойкие неврологические нарушения после операции по поводу гигантских аневризм СМА связаны с окклюзиями на уровне М2–М3 ветвей.

Значимым фактором риска послеоперационных ишемических расстройств выступает частичное тромбирование полости аневризм [7, 8]. У наших пациентов с гигантскими аневризмами СМА мы наблюдали тромбы в большинстве случаев (80%).

Тромбэктомия – значимая часть хирургического пособия при мешотчатых гигантских аневризмах СМА. Однако это и серьезный фактор риска интраоперационного тромбоза. По нашим данным, интраоперационный тромбоз наблюдался у 35,3% больных, которым перед КШ была произведена тромбэктомия. Для снижения риска интраоперационного тромбоза после тромбэктомии мы стараемся сокращать время превентивной окклюзии несущей артерии, а также промываем просвет аневризмы перед наложением клипс. Кроме этого, мы поочередно открывали бранши дистальных временных клипс перед клипированием для исключения возможной окклюзии ветвей СМА фрагментами тромба и атеросклеротическими бляшками после тромбэктомии. В ряде случаев мы проводим тромбэктомию в условиях только проксимального временного выключения. Кровотечение за счет ретроградного кровотока обычно слабое, но окклюдизирующие фрагменты могут быть вымыты из ветвей СМА.

В случае если интраоперационный тромбоз предотвратить не удалось, в качестве первой экстренной меры мы используем пункцию проксимальных отделов тромбированной артерии инсулиновой иглой и проводим инъекцию фибринолитического препарата. В предыдущем исследовании мы установили, что эффективность данного метода у больных с частично тромбированными аневризмами СМА всех размеров составила 71,4% [9]. В настоящем исследовании, проведенном среди больных с гигантскими аневризмами СМА, данная методика была эффективна у 4 (66,7%) из 6 пациентов.

Если введение фибринолитиков и прочие меры восстановления кровотока в тромбированной ветке оказываются безуспешными, можно



прибегнуть к созданию экстренного байпаса. Целесообразность последнего все еще дискутируется. По данным литературы, у большинства больных, даже в случае экстренного создания байпаса, ишемию предотвратить не удастся [13, 18]. Среди наших 2 пациентов, несмотря на экстренную реваскуляризацию за счет микроанастомоза с ПВА, все равно отмечено формирование ишемии головного мозга. В этой связи у ряда больных с частично тромбированными гигантскими аневризмами СМА, где планируется КШ, представляется целесообразным создание превентивного байпаса, даже если после клипирования необходимость в нем отпадает.

Отдельно стоит отметить возможность применения метода КФПА при фузиформных гигантских аневризмах СМА. У обоих наших пациентов, у которых применялся этот метод клипирования, хирургический результат был неудовлетворительным: в одном случае произошел тромбоз артерии на уровне клипирования, в другом – сохранилась значительная резидуальная часть, которая стала источником кровоизлияния в последующем. Таким образом, даже в отсутствие тромбов в полости фузиформных гигантских аневризм следует отказаться от данного метода выключения и рассматривать в качестве приоритетных деконструктивные операции с байпасом.

Необходимость реваскуляризирующих операций среди всех аневризм СМА возникает в 1,3–3,7% случаев [3, 4, 19, 20]. В группе гигантских аневризм СМА мы выполнили байпасы у 34,5% пациентов. Большая часть (78,9%) из них – микроанастомозы между М2–М4 ветвями СМА и ПВА. Данный байпас в течение долгих лет остается основной реваскуляризирующей операцией, в том числе при сложных аневризмах СМА [4, 11, 21]. Его основные преимущества – соизмеримый калибр ПВА и дистальных ветвей СМА и относительная простота выполнения.

Ряд авторов настаивает на том, что для реваскуляризации целого бассейна СМА в большинстве случаев достаточно ПВА [4, 21–25]. Для этого предлагается подтверждать адекватность замещения кровотока пробой пересеченной ПВА, создавать анастомоз не с корковыми ветвями, а с М2–М3 сегментами СМА и использовать две ветви ПВА. Н. Nakajima и соавт. описали несколько случаев, когда на одну из ветвей двуствольного байпаса с ПВА подводились две М2-ветви СМА и этого было достаточно для замещения кровотока [26]. Наш опыт с использованием двух ветвей ПВА в ходе операций при

гигантских аневризмах СМА был неудачным в тех случаях, где они в итоге кровоснабжали три М2-ветви. В. R. Seo и соавт. отмечают, что двуствольный шунт ПВА–СМА, соединяющий две ветви ПВА с двумя ветвями СМА, имеет недостаточный кровоток, потому что он не дублирует, а делит количество потока ПВА [27]. В недавних работах для реваскуляризации 2 и более М2-ветвей СМА предпочтение было отдано высокопоточному шунтированию с графтами [13, 19, 28, 29]. При этом даже на фоне высокопоточного байпаса с одной М2-ветвью может произойти тромбоз второй М2-ветви при ее кровоснабжении через аневризму [9]. Описана также ситуация, когда на фоне высокопоточного байпаса с венозным графтом между наружной сонной артерией и одним М2-сегментом через аневризму кровоснабжалась вторая М2-ветвь. Так как в значительной степени ретроградно кровоснабжалась и сама аневризма, потребовались повторная операция и полный треппинг аневризмы [26]. В этой связи в последнее время стали чаще использоваться комбинированные высокопоточные байпасы с раздельной реваскуляризацией каждого М2-сегмента [13, 19, 28]. Однако такие операции довольно сложны в исполнении и при небольшом опыте нейрохирургов имеют высокий риск осложнений.

Нерешенным остается вопрос: когда проводить байпас у больных с гигантскими аневризмами СМА, проявившимися кровоизлиянием? В условиях выраженного мозгового отека, который часто наблюдается в остром периоде, может произойти тромбирование байпаса. Мы наблюдали это в одном нашем случае и встречали упоминание похожего в литературе [30]. Оптимальной, конечно, представляется выжидательная тактика – до нескольких недель после кровоизлияния. Но никто не может гарантировать, что за этот период не произойдет повторный разрыв аневризмы. Пока мы не накопим больше данных, время проведения таких операций будет определяться индивидуально в каждом конкретном случае.

У разных авторов проходимость байпасов после операций при аневризмах СМА варьирует в диапазоне 80–98% [4, 13, 19, 28, 29, 31]. По нашим данным, байпас функционировал в 80% случаев. Мы объясняем этот показатель тем, что при гигантских аневризмах СМА выше сложность проведения операций и, соответственно, больше вероятность окклюзии шунтов. Кроме того, при дистальных аневризмах больших размеров и их частичном тромбировании



с течением времени могут развиваться естественные лептоменингеальные коллатерали. При создании байпасов в этих условиях естественные коллатерали «берут верх» и в конечном итоге делают шунтирование ненужным [4, 32]. Мы наблюдали этот феномен у 3 из 15 пациентов с микроанастомозами. У всех троих не было зарегистрировано ишемических осложнений после треппинга аневризмы и отсутствия контрастирования байпаса при послеоперационной ангиографии. К сожалению, предсказать выраженность лептоменингеальной сети и оценить адекватность коллатерального кровоснабжения на основании доступных методов диагностики мы можем только косвенно. Особенно это касается визуальной оценки ангиографической картины на фоне баллон-окклюзионного теста. По нашему опыту и по мнению других авторов [30], интраоперационные моторные вызванные потенциалы на фоне окклюзии ветви СМА не всегда позволяют определить нарушения в послеоперационном периоде. Соответственно, мы не могли отказаться от байпасов у ряда пациентов, где в итоге он оказался ненужным.

Некоторые исследователи не рекомендуют резецировать гигантские аневризмы СМА, чтобы не травмировать лентикюлостриарные артерии и прилежащие нервные структуры [4, 33]. Мы не выявили влияния факта резекции стенки гигантской аневризмы на количество послеоперационных ишемических осложнений. Тем не менее к выбору данной манипуляции мы подходили дифференцированно. У большинства больных с опухолеподобными симптомами при наличии сопутствующего мозгового отека мы ограничивались только тромбэктомией с оставлением стенок аневризм. В особенности это касалось гигантских аневризм М1-сегмента СМА. Резекцию стенок проводили только в случаях гигантских аневризм бифуркации и М2–М3 ветвей СМА в случае невозможности смыкания бранш при клипировании или для увеличения операционного пространства при создании байпасов.

М. Zanaty и соавт. представили небольшую серию сложных аневризм СМА с использованием потокперенаправляющих стентов [34]. К основным ограничениям метода относятся сложности позиционирования стента при большой протяженности аневризмы и стенозе артерии на уровне аневризмы, а также необходимость назначения двойной дезагрегантной терапии, что не всегда возможно у больных с САК. Наш опыт на примере одного пациента и данные других

клиник [35] указывают на то, что существует высокий риск кровоизлияния при неполной окклюзии гигантской аневризмы СМА на фоне имплантации потокперенаправляющего стента. Именно поэтому в настоящее время мы не рассматриваем данную операцию как приоритетную при гигантских аневризмах СМА.

Отмечено, что при аневризмах М3–М4 сегментов обычно пациенты переносят треппинг без последствий [11]. Примечательно, что гигантских аневризм кортикального (М4) сегмента в нашей серии СМА не встретилось. Сложность микрохирургических вмешательств при локализации гигантских аневризм в оперкулярной области (М3-сегмент) состоит в том, что выделение дистальных артерий затрудняется узким операционным коридором вследствие значительного сдавления мозговых и сосудистых структур объемом аневризмы. Деконструктивные эндоваскулярные операции при периферических гигантских аневризмах СМА имеют в этом плане преимущество вследствие относительной простоты их выполнения. Вместе с тем у 2 из 3 наших пациентов с гигантскими аневризмами М3-сегмента, которым провели проксимальную эндоваскулярную окклюзию, отмечалась послеоперационная церебральная ишемия. Возможное решение – комбинация проксимальной эндоваскулярной окклюзии с селективной реваскуляризацией ветвей СМА [36]. Подчеркнем: проведение таких комбинированных операций желательно в условиях гибридных операционных, наличие которых в клиниках пока еще редкость.

Резидуальные аневризмы после операций по поводу гигантских аневризм СМА среди наших пациентов выявлены в 3,6% случаев. В другой серии из 43 полностью выключенных аневризм с клипированием и байпасами в 3 (6,8%) наблюдениях в отдаленном периоде отмечены резидуальные аневризмы [13].

Остаточные части шейки после клипирования, по мнению ряда авторов, в большинстве случаев нуждаются только в наблюдении [37, 38]. Наш опыт указывает на то, что после лечения гигантских аневризм СМА остатки могут как быть стабильными, так и увеличиваться. Диагностированный факт увеличения резидуальной аневризмы всегда должен служить показанием к повторной операции [1, 37]. Вышесказанное подчеркивает необходимость тщательного и регулярного ангиографического обследования пациентов с гигантской аневризмой СМА в отдаленном послеоперационном периоде.



Ограничения исследования

Исследование носило ретроспективный характер. Два (3,6%) пациента потеряны для катамnestического наблюдения.

Заключение

Микрохирургическое клипирование и создание байпасов – основные оперативные методы лечения гигантских аневризм СМА. Эти операции отличаются технической сложностью и сопровождаются достаточно высоким числом осложнений. Ухудшение неврологического статуса в периоперационном периоде мы отмечали у 50,9% (n=28) больных, летальный исход – в 1,8% (n=1). Тотального выключения удалось достичь в 78,2% (n=43) случаев. В отдаленном периоде у 76,9% пациентов (у 40 из 52 доступных в катамнезе) сохранялись удовлетворительные

клинические результаты. Летальность с учетом отдаленного периода составила 9,4%.

Основными задачами, требующими решения, остаются внедрение точных диагностических методов оценки коллатерального кровоснабжения в кортикальных ветвях СМА, совершенствование алгоритма выбора метода реваскуляризации, накопление опыта и изучение отдаленных результатов эндоваскулярных и комбинированных вмешательств. Очень важно тщательное динамическое наблюдение за пациентами в отдаленном периоде после операции с обеспечением их возможностью качественных контрольных ангиографических исследований. С учетом относительной редкости гигантских аневризм СМА многоцентровые исследования, несомненно, повысят достоверность получаемых данных и позволят улучшить результаты лечения пациентов. ©

Дополнительная информация

Отдельные материалы данной работы были доложены на XIX Всероссийской конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 31.03.2021 – 02.04.2021) и IX Всероссийском съезде нейрохирургов (Москва, 15.04.2021 – 18.04.2021), тезисы опубликованы в Российском нейрохирургическом журнале им. профессора А.Л. Поленова (Пилипенко ЮВ, Элиава ШШ, Абрамян АА, Коновалов АН, Гребенев ФВ, Арустамян СР. Хирургическое лечение гигантских аневризм средних мозговых артерий. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2021;13(51):178) и сборнике тезисов IX Всероссийского съезда нейрохирургов (Пилипенко ЮВ, Элиава ШШ, Хейредин АС, Шехтман ОД, Окишев ДН, Абрамян АА, Коновалов АН, Гребенев ФВ, Арустамян СР. Гигантские аневризмы средних мозговых артерий: результаты лечения 55 пациентов. В: Потапов АА, Крылов ВВ, ред. IX Всероссийский съезд нейрохирургов: Сборник тезисов. М.: Ассоциация нейрохирургов России; 2021. с. 272).

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Ю.В. Пилипенко – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста; Ш.Ш. Элиава – анализ и интерпретация результатов исследования, научное редактирование текста; А.Н. Коновалов и Ф.В. Гребенев – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация результатов исследования; Б.В. Барчунов – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Park W, Chung J, Ahn JS, Park JC, Kwun BD. Treatment of Large and Giant Middle Cerebral Artery Aneurysms: Risk Factors for Unfavorable Outcomes. *World Neurosurg.* 2017;102:301–312. doi: 10.1016/j.wneu.2017.03.028.
2. Rinne J, Hernesniemi J, Niskanen M, Vapalahti M. Analysis of 561 patients with 690 middle cerebral artery aneurysms: anatomic and clinical features as correlated to management outcome. *Neurosurgery.* 1996;38(1):2–11. doi: 10.1097/00006123-199601000-00002.
3. Rodríguez-Hernández A, Sughrue ME, Akhavan S, Haddad-Kolaczowski J, Lawton MT. Current management of middle cerebral artery aneurysms: surgical results with a "clip first" policy. *Neurosurgery.* 2013;72(3):415–427. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182804aa2.
4. Kivipelto L, Niemelä M, Meling T, Lehecka M, Lehto H, Hernesniemi J. Bypass surgery for complex middle cerebral artery aneurysms: impact of the exact location in the MCA tree. *J Neurosurg.* 2014;120(2):398–408. doi: 10.3171/2013.10.JNS13738.
5. Nurminen V, Lehecka M, Chakrabarty A, Kivisaari R, Lehto H, Niemelä M, Hernesniemi J. Anatomy and morphology of giant aneurysms – angiographic study of 125 consecutive cases. *Acta Neurochir (Wien).* 2014;156(1):1–10. doi: 10.1007/s00701-013-1933-4.
6. Hachein-Bey L, Connolly ES Jr, Mayer SA, Young WL, Pile-Spellman J, Solomon RA. Complex intracranial aneurysms: combined operative and endovascular approaches. *Neurosurgery.* 1998;43(6):1304–1312; discussion 1312–1313. doi: 10.1097/00006123-199812000-00020.
7. Andaluz N, Zuccarello M. Treatment strategies for complex intracranial aneurysms: review of a 12-year experience at the University of Cincinnati. *Skull Base.* 2011;21(4):233–242. doi: 10.1055/s-0031-1280685.
8. Hanel RA, Spetzler RF. Surgical treatment of complex intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 2008;62(6 Suppl 3):1289–1297; discussion 1297–1299. doi: 10.1227/01.neu.0000333794.13844.d9.
9. Eliava S, Piliipenko Y, Shekhtman O, Konovalev A. Reversal of intraoperative arterial thrombosis with a fibrinolytic agent when treating large and giant partially thrombosed aneurysms of the middle cerebral artery.



- J Neurosurg. 2016;124(4):1114–1122. doi: 10.3171/2015.2.JNS142655.
10. Sadik AR, Budzilovich GN, Shulman K. Giant aneurysm of middle cerebral artery: a case report. J Neurosurg. 1965;22:177–181. doi: 10.3171/jns.1965.22.2.0177.
11. Drake CG. Giant intracranial aneurysms: experience with surgical treatment in 174 patients. Clin Neurosurg. 1979;26:12–95. doi: 10.1093/neurosurgery/26.cn_suppl_1.12.
12. Zhu W, Liu P, Tian Y, Gu Y, Xu B, Chen L, Zhou L, Mao Y. Complex middle cerebral artery aneurysms: a new classification based on the angioarchitecture and surgical strategies. Acta Neurochir (Wien). 2013;155(8):1481–1491. doi: 10.1007/s00701-013-1751-8.
13. Natarajan SK, Zeeshan Q, Ghodke BV, Sekhar LN. Brain Bypass Surgery for Complex Middle Cerebral Artery Aneurysms: Evolving Techniques, Results, and Lessons Learned. World Neurosurg. 2019;130:e272–e293. doi: 10.1016/j.wneu.2019.06.059.
14. Dean BL, Wallace RC, Zabramski JM, Pitt AM, Bird CR, Spetzler RF. Incidence of superficial sylvian vein compromise and postoperative effects on CT imaging after surgical clipping of middle cerebral artery aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol. 2005;26(8):2019–2026.
15. Kageyama Y, Fukuda K, Kobayashi S, Odaki M, Nakamura H, Satoh A, Watanabe Y. Cerebral vein disorders and postoperative brain damage associated with the pterional approach in aneurysm surgery. Neurol Med Chir (Tokyo). 1992;32(10):733–738. doi: 10.2176/nmc.32.733.
16. Muhammad S, Tanikawa R, Lawton M, Regli L, Niemelä M, Korja M. Microsurgical dissection of Sylvian fissure-short technical videos of third generation cerebrovascular neurosurgeons. Acta Neurochir (Wien). 2019;161(9):1743–1746. doi: 10.1007/s00701-019-03999-x.
17. Maekawa H, Hadeishi H. Venous-Preserving Sylvian Dissection. World Neurosurg. 2015;84(6):2043–2052. doi: 10.1016/j.wneu.2015.07.050.
18. Pancucci G, Potts MB, Rodríguez-Hernández A, Andrade H, Guo L, Lawton MT. Rescue Bypass for Revascularization After Ischemic Complications in the Treatment of Giant or Complex Intracranial Aneurysms. World Neurosurg. 2015;83(6):912–920. doi: 10.1016/j.wneu.2015.02.001.
19. Tayebi Meybodi A, Huang W, Benet A, Kola O, Lawton MT. Bypass surgery for complex middle cerebral artery aneurysms: an algorithmic approach to revascularization. J Neurosurg. 2017;127(3):463–479. doi: 10.3171/2016.7.JNS16772.
20. Matsukawa H, Kamiyama H, Miyazaki T, Kinoshita Y, Ota N, Noda K, Shonai T, Takahashi O, Tokuda S, Tanikawa R. Surgical Treatment of Middle Cerebral Artery Aneurysms: Aneurysm Location and Size Ratio as Risk Factors for Neurologic Worsening and Ischemic Complications. World Neurosurg. 2018;117:e563–e570. doi: 10.1016/j.wneu.2018.06.077.
21. Fujii K, Fukui M, Matsubara T, Nagata S, Fujiwara S, Matsushima T, Hasuo K. Microsurgical procedures for management of giant middle cerebral aneurysm causing increased intracranial pressure. Surg Neurol. 1989;32(5):366–371. doi: 10.1016/0090-3019(89)90141-9.
22. Amin-Hanjani S, Alaraj A, Charbel FT. Flow replacement bypass for aneurysms: decision-making using intraoperative blood flow measurements. Acta Neurochir (Wien). 2010;152(6):1021–1032; discussion 1032. doi: 10.1007/s00701-010-0635-4.
23. Hu P, Zhang HQ, Li XY, Tong XZ. Double-Barrel Superficial Temporal Artery to Proximal Middle Cerebral Artery Bypass to Treat Complex Intracranial Aneurysms: A Reliable High Blood Flow Bypass. World Neurosurg. 2019;125:e884–e890. doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.203.
24. Rustemi O, Amin-Hanjani S, Shakur SF, Du X, Charbel FT. Donor Selection in Flow Replacement Bypass Surgery for Cerebral Aneurysms: Quantitative Analysis of Long-term Native Donor Flow Sufficiency. Neurosurgery. 2016;78(3):332–341; discussion 341–342. doi: 10.1227/NEU.0000000000001074.
25. Nussbaum ES, Kallmes KM, Lassig JP, Goddard JK, Madison MT, Nussbaum LA. Cerebral revascularization for the management of complex intracranial aneurysms: a single-center experience. J Neurosurg. 2018;1–11. doi: 10.3171/2018.4.JNS172752. Epub ahead of print.
26. Nakajima H, Kamiyama H, Nakamura T, Takizawa K, Tokugawa J, Ohata K. Direct surgical treatment of giant middle cerebral artery aneurysms using microvascular reconstruction techniques. Neurol Med Chir (Tokyo). 2012;52(2):56–61. doi: 10.2176/nmc.52.56.
27. Seo BR, Kim TS, Joo SP, Lee JM, Jang JW, Lee JK, Kim JH, Kim SH. Surgical strategies using cerebral revascularization in complex middle cerebral artery aneurysms. Clin Neurol Neurosurg. 2009;111(8):670–675. doi: 10.1016/j.clineuro.2009.06.002.
28. Wessels L, Fekonja LS, Vajkoczy P. Bypass surgery of complex middle cerebral artery aneurysms – technical aspects and outcomes. Acta Neurochir (Wien). 2019;161(10):1981–1991. doi: 10.1007/s00701-019-04042-9.
29. Wang L, Lu S, Cai L, Qian H, Tanikawa R, Shi X. Internal maxillary artery bypass for the treatment of complex middle cerebral artery aneurysms. Neurosurg Focus. 2019;46(2):E10. doi: 10.3171/2018.11.FOCUS18457.
30. Xu F, Xu B, Huang L, Xiong J, Gu Y, Lawton MT. Surgical Treatment of Large or Giant Fusiform Middle Cerebral Artery Aneurysms: A Case Series. World Neurosurg. 2018;115:e252–e262. doi: 10.1016/j.wneu.2018.04.031.
31. van Doormaal TP, van der Zwan A, Verweij BH, Han KS, Langer DJ, Tulleken CA. Treatment of giant middle cerebral artery aneurysms with a flow replacement bypass using the excimer laser-assisted nonocclusive anastomosis technique. Neurosurgery. 2008;63(1):12–20; discussion 20–22. doi: 10.1227/01.NEU.0000335066.45566.D1.
32. Drake CG, Peerless SJ, Ferguson GG. Hunterian proximal arterial occlusion for giant aneurysms of the carotid circulation. J Neurosurg. 1994;81(5):656–665. doi: 10.3171/jns.1994.81.5.0656.
33. Diaz FG, Guthikonda M, Guyot L, Velardo B, Gordon V. Surgical management of complex middle cerebral artery aneurysms. Neurol Med Chir (Tokyo). 1998;38 Suppl:50–57. doi: 10.2176/nmc.38.suppl_50.
34. Zanaty M, Chalouhi N, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, Rosenwasser R, Jabbour P. Flow diversion for complex middle cerebral artery aneurysms. Neuroradiology. 2014;56(5):381–387. doi: 10.1007/s00234-014-1339-x.
35. Cagnazzo F, Mantilla D, Lefevre PH, Dargazanli C, Gascou G, Costalat V. Treatment of Middle Cerebral Artery Aneurysms with Flow-Diverter Stents: A Systematic Review and Meta-Analysis. AJNR Am J Neuroradiol. 2017;38(12):2289–2294. doi: 10.3174/ajnr.A5388.
36. Shi ZS, Ziegler J, Duckwiler GR, Jahan R, Frazer J, Ausman JI, Martin NA, Viñuela F. Management of giant middle cerebral artery aneurysms with incorporated branches: partial endovascular coiling or combined extracranial-intracranial bypass – a team approach. Neurosurgery. 2009;65(6 Suppl):121–129; discussion 129–131. doi: 10.1227/01.NEU.0000335173.80605.1D.
37. David CA, Vishteh AG, Spetzler RF, Lemole M, Lawton MT, Partovi S. Late angiographic follow-up review of surgically treated aneurysms. J Neurosurg. 1999;91(3):396–401. doi: 10.3171/jns.1999.91.3.0396.
38. Brown MA, Parish J, Guandique CF, Payner TD, Horner T, Leipzig T, Rupani KV, Kim R, Bohnstedt BN, Cohen-Gadol AA. A long-term study of durability and risk factors for aneurysm recurrence after microsurgical clip ligation. J Neurosurg. 2017;126(3):819–824. doi: 10.3171/2016.2.JNS152059.



The results of surgery for giant aneurysms of the middle cerebral arteries: a retrospective study

Yu.V. Pilipenko¹ • Sh.Sh. Eliava¹ • A.N. Konovalov¹ •
F.V. Grebenev¹ • B.V. Barchunov²

Background: Surgical treatment of middle cerebral artery (MCA) giant aneurysms is a challenging task. The information on its current principles is rather limited, with the publications based on isolated case reports and small series.

Aim: To identify the types of procedures and evaluate the results of surgery in patients with giant MCA aneurysms.

Materials and methods: We retrospectively analyzed the data on 55 patients who had undergone surgery for MCA giant aneurysms in the Burdenko Neurosurgery Center from 2010 to 2021. Thereafter 52 patients were followed up for 6 to 120 months (for 53.1 ± 33.7 months on average).

Results: The giant MCA aneurysms were located at the M1 segment bifurcation in 33 (60%) patients, within the M1 segment, in 11 (20%), M2 in 7 (12.7%), and M3 and M4 in 4 (7.3%) patients. There were 32 (58.2%) saccular and 23 (41.8%) fusiform aneurysms. Surgical interventions for MCA giant aneurysms included their neck clipping (50.9%, $n=28$), clipping with formation of the arterial lumen (3.6%, $n=2$), bypass procedures (34.5%, $n=19$), wrapping (3.6%, $n=2$), and endovascular procedures (7.3%, $n=4$). Perioperative worsening of the neurologic status (The Modified Rankin Scale, mRS) was observed in 50.9% ($n=28$) of the patients, and the death rate was 1.8% ($n=1$). The complete closure of giant aneurysms was achieved in 78.2% ($n=43$) of the cases. The long-term outcome was favorable

in 76.9% of the patients (40 from 52 available for the follow up).

Conclusion: Microsurgical clipping and bypass types of surgery were the most common surgical procedures for the treatment of MCA giant aneurysms. These procedures are technically complex and are associated with a relatively high number of complications. The main directions of future studies could be in the search for new and more precise diagnostic assessment of the collateral circulation in the cortical MCA branches, improvement of the algorithm for the bypass selection, as well as an investigation of the long-term results of endovascular and combined treatments. A thorough long-term postoperative patient follow-up and the possibility of high quality control angiography are of major importance.

Key words: bypass, clipping, complex aneurysms, giant aneurysm, middle cerebral artery aneurysms, surgical treatment

For citation: Pilipenko YuV, Eliava ShSh, Konovalov AN, Grebenev FV, Barchunov BV. The results of surgery for giant aneurysms of the middle cerebral arteries: a retrospective study. Almanac of Clinical Medicine. 2023;51(1):32–44. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-005.

Received 20 August 2022; revised 3 April 2023; accepted 5 April 2023; published online 19 April 2023

Some parts of this study have been presented at the XIX Russian conference “The Polenov Readings” (St. Petersburg, 31.03.2021 – 02.04.2021) and at the IX Russian Congress of Neurosurgeons (Moscow, 15.04.2021 – 18.04.2021), with their abstracts published in the Russian Journal of Neurosurgery (Pilipenko YuV, Eliava ShSh, Abramyan AA, Konovalov AN, Grebenev FV, Arustamyan SR. Surgical treatment of the middle cerebral arteries giant aneurysms. Russian Journal of Neurosurgery. 2021;13(51):178) and in the proceedings of the IX Russian Congress of Neurosurgeons (Pilipenko YuV, Eliava ShSh, Heireddin AS, Shekhtman OD, Okishev DN, Abramyan AA, Konovalov AN, Grebenev FV, Arustamyan SR. Middle cerebral arteries giant aneurysms: the results of treatment of 55 patients. In: Potapov AA, Krylov VV, editors. IX Russian Congress of Neurosurgeons: Abstract volume. Moscow: Associations of Neurosurgeons of Russia; 2021. p. 272).

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

Yu.V. Pilipenko, the study concept and design, data collection and management, analysis and interpretation of the results, text writing; Sh.Sh. Eliava, analysis and interpretation of the results, text scientific editing; A.N. Konovalov and F.V. Grebenev, data collection and management, analysis and interpretation of the results; B.V. Barchunov, data collection and management, statistical analysis. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Yuri V. Pilipenko – MD, PhD, Neurosurgeon, Senior Research Fellow, 3rd Vascular Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4001-3212>

✉ Ul. 4-ya Tverskaya-Yamskaya 16, Moscow, 125047, Russian Federation. E-mail: 3664656@mail.ru

Shalva Sh. Eliava – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Neurosurgeon, Head of 3rd Vascular Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6103-9329>. E-mail: eliava@nsi.ru

Anton N. Konovalov – MD, PhD, Neurosurgeon, Research Fellow, 3rd Vascular Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0932-4752>. E-mail: ankonovalov@nsi.ru

Fyodor V. Grebenev – Neurosurgeon, Postgraduate Student, 3rd Vascular Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2622-7804>. E-mail: grebenevf@gmail.com

Boris V. Barchunov – PhD (in Phys. And Math.), Research Fellow². E-mail: neurosrn@yahoo.com

¹ National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko; ul. 4-ya Tverskaya-Yamskaya 16, Moscow, 125047, Russian Federation

² Center for Physical Instrumentation of Prokhorov General Physics Institute; Kaluzhskoe shosse 4/1, Troitsk, Moscow Region, 108841, Russian Federation



Оригинальная статья

Оценка двигательных навыков верхних конечностей с использованием компьютерной кинетической системы у пациентов с рассеянным склерозом

Шумаков И.Е.¹ • Лешонков А.С.² • Вехина Е.А.¹ • Касаткин Д.С.¹

Шумаков Игорь Евгеньевич – лаборант кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5254-4689>. E-mail: igorstrong@mail.ru

Лешонков Артемий Сергеевич – магистрант кафедры интеллектуальных информационных технологий²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2144-7250>. E-mail: artemiy.leshonkov@graphics.cs.msu.ru

Вехина Екатерина Алексеевна – ординатор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6314-2706>. E-mail: ekavehha@ya.ru

Касаткин Дмитрий Сергеевич – д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>
✉ 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5, Российская Федерация.
E-mail: dskasatkin@gmail.com

Актуальность. Рассеянный склероз (РС) – хроническое воспалительное демиелинизирующее нейродегенеративное заболевание с многоочаговым поражением центральной нервной системы. Двигательные нарушения считаются одной из основных причин стойких нарушений профессиональной и социально-бытовой активности больных РС. Однако вследствие серьезных ограничений существующих методов диагностики функций верхних конечностей оценка координаторных и двигательных нарушений со стороны верхних конечностей в клинической практике затруднена.

Цель – оценка эффективности компьютерного кинетического метода диагностики нарушений мелкой моторики верхней конечности у пациентов с РС на ранней стадии заболевания и без выявленных нарушений двигательных функций верхних конечностей.

Материал и методы. В основную группу исследования включены 42 пациента с подтвержденным РС, давшие согласие на проведение тестирования, соответствующие критериям включения (в том числе отсутствие явных двигательных и координаторных нарушений в руках), средний возраст пациентов составил 36 [29; 44] лет. В группе контроля был 31 человек (условно здоровые), средний возраст – 28 [21; 37] лет. Было проведено тестирование исследуемых с использованием оригинальной компьютерной кинетической системы, включающей двухминутную пробу, во время которой пациент должен при помощи мыши следить за перемещающимся объектом на экране. Исходом каждого тестирования служило получение 13 финальных метрик.

Результаты. При тестировании доминантной руки выявлено, что по сравнению с группой контроля пациенты с РС без клинических признаков нарушений движений верхних конечностей затрачивают на 20% больше времени на совершение движения к цели ($p < 0,001$), имеют на 18% более низкую пропускную способность движений ($p < 0,001$), совершают на 54% больше повторных возвратов к цели ($p = 0,012$), на 7% больше пересечений идеальной траектории движения к цели ($p = 0,036$), на 32% больше отклонений от идеальной траектории движения по оси x и на 52% – по оси y ($p < 0,001$ в обоих случаях), имеют на 12% ниже среднюю скорость движения при выполнении компьютерного тестирования ($p < 0,001$) и на 12% больше пиков скорости ($p = 0,003$).

Заключение. Пациенты с установленным диагнозом РС с низкой степенью инвалидизации и отсутствием клинически подтвержденных нарушений двигательных навыков верхних конечностей имеют субклинические признаки нарушения функции руки, выявляемые с помощью тестирования с использованием компьютерной кинетической системы.

Ключевые слова: рассеянный склероз, моторика руки, координация, диагностика

Для цитирования: Шумаков ИЕ, Лешонков АС, Вехина ЕА, Касаткин ДС. Оценка двигательных навыков верхних конечностей с использованием компьютерной кинетической системы у пациентов с рассеянным склерозом. Альманах клинической медицины. 2023;51(1):45–52. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-004.

Поступила 22.01.2023; доработана 28.02.2023; принята к публикации 16.03.2023; опубликована онлайн 24.03.2023

Рассеянный склероз (РС) – хроническое воспалительное демиелинизирующее нейродегенеративное заболевание с многоочаговым поражением центральной нервной системы [1]. Сегодня именно РС – самая

частая нетравматическая причина инвалидизации людей молодого возраста [2]. К основным моторным клиническим симптомам РС относят двигательные и координаторные нарушения [3, 4]. Дефицит мелкой моторики кистей рук

представляет собой одну из наиболее важных причин стойких нарушений профессиональной и социально-бытовой активности пациентов. Обычно нарушения координации в виде рассинхронизации движения глаз, тремора и атаксии конечностей, дисдиадохокинез связаны с повреждением мозжечка и его связей. Примерно 80% пациентов определяют различные типы атаксии как наиболее значимо влияющие на качество жизни [5], наряду с астенией и патологической утомляемостью [6].

В связи с высокой представленностью в коре больших полушарий и мозжечка центров, отвечающих за функцию верхних конечностей, нарушение тонкой моторики кистей рук наблюдается уже на начальных этапах заболевания, при этом формирование дефицита может возникать остро – вследствие обострений – или постепенно в случае нарастающей нейродегенерации [5]. Появление клиники поражения самого мозжечка и его связей с другими частями мозга во время обострения существенно повышает риск возникновения координаторных нарушений при новом обострении и их прогрессирования в дальнейшем [7]. Признаки вовлеченности мозжечка, регистрируемые на ранних стадиях заболевания, ухудшают общий прогноз в плане инвалидизации. Согласно исследованиям, когорты пациентов с мозжечковыми нарушениями при первом или втором обострении быстрее достигала показателя 6 баллов по шкале EDSS (англ. Expanded Disability Status Scale – Расширенная шкала оценки степени инвалидизации) по сравнению с пациентами с другими фенотипами обострений [8]. Координаторные обострения также ассоциированы с худшим восстановлением на фоне терапии глюкокортикоидами [9].

Наиболее вероятным субстратом подобных нарушений считается поражение коры мозжечка в виде интракортикальных очагов демиелинизации, которое встречается в 38,7% случаев вторично-прогрессирующего РС [10]. Помимо этого, важную роль могут играть лейкокортикальные (продолжающиеся в белое вещество) и субпиаальные очаги [10]. На молекулярном уровне определенное клиническое значение может также иметь высокая экспрессия натриевых нейронспецифических каналов ($Na_v1.8$) [11] и легких цепей аннексина ($p11$) [12] в клетках Пуркиньи при РС.

Несмотря на высокую социальную и клиническую значимость симптоматики поражения мозжечка, на данный момент оценка этих симптомов в клинической практике весьма затруднена. Стандартная оценка проводится с помощью

клинических проб на координацию руки [13]. В качестве альтернативных используются тесты с доской Пердью (англ. Purdue Pegboard Test) [14] и тест с колышками и девятью отверстиями на деревянной доске (англ. Nine-Hole Peg Test – 9-NPT) [15, 16], а также различные вспомогательные устройства и механические датчики, в том числе моторные энкодеры (датчики угла поворота), тахометры, потенциометры, электромагнитные и инерциальные датчики [17, 18], тактильные интерфейсы [19, 20]. Все эти методы и инструменты на настоящее время не зарегистрированы в России и не могут применяться в рутинной клинической практике.

Целью данного пилотного исследования стала оценка эффективности компьютерного кинетического метода диагностики нарушений мелкой моторики верхней конечности у пациентов с РС на ранней стадии заболевания, с низким уровнем инвалидизации и без выявленных нарушений двигательных функций верхних конечностей.

Материал и методы

На базе Научно-образовательного центра демиелинизирующих заболеваний (клиническая база – ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 2») ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России было проведено тестирование 42 пациентов (из них 33 женщины) с подтвержденным диагнозом РС, давших добровольное информированное письменное согласие на проведение компьютерного кинетического тестирования, обработку и демонстрацию в исследовательской работе их персональных данных и соответствующих критериям включения: 1) возраст от 18 до 55 лет; 2) показатель по шкале EDSS до 3,5 балла; 3) отсутствие клинических признаков пареза и нарушений координации верхних конечностей при осмотре; 4) ремиссия в течение более 3 месяцев; 5) отсутствие когнитивных нарушений по тесту SDMT (англ. Symbol Digit Modalities Test – Тест модальности символов и цифр). Данные пациенты составили основную группу исследования. Медиана их возраста была 26 [22; 32] лет, медиана продолжительности заболевания – 103 [45; 127] месяца, медиана значения EDSS – 2 [1,5; 2,5] балла. В качестве контроля протестирован 31 доброволец (из них 25 женщин), не имеющий явных признаков неврологических заболеваний, давший добровольное информированное письменное согласие на проведение компьютерного кинетического тестирования, обработку и демонстрацию в исследовательской работе персональных данных. Медиана возраста



в контрольной группе составила 24 [21; 27] года. Исследование одобрено к проведению Этическим комитетом при ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 2» г. Ярославля (Бюро № 1) на заседании от 19.04.2022 (протокол № 8).

В качестве метода диагностики нарушения функции верхней конечности была разработана оригинальная компьютерная программа (кинетическая система), в основу которой положены алгоритмы А. Рино и соавт. [21]; алгоритмы представлены в открытом доступе (IDEA 2D) [22]. Программный код реализован авторами настоящего исследования самостоятельно на языке Python, опираясь на описание математической модели оригинального исследования. Программа установлена на персональном компьютере – ноутбуке ASUS Eee PC VX6 с диагональю экрана 12,1 дюйма с использованием устройства ввода – компьютерной мыши Genius NetScroll 120. В качестве модификации метода использован темный экран, красная метка с динамически меняющимся размером, что применено впервые. Кроме того, впервые скорость прохождения одной попытки тестирования была ограничена 20 секундами, а общее время прохождения, без учета времени на объяснение хода тестирования испытуемому, составляло не более 1,5 минуты на исследование одной руки и 3 минут на полное прохождение тестирования. Пациенты и группа контроля проходили исследование в кабинете, где присутствовали только тестируемый и один исследователь. Перед прохождением исследования тестируемому объясняли цели и задачи исследования, его ход, правила и требования к испытуемому. Пациенты опрашивались на предмет наличия у них патологий со стороны зрительной системы, нарушений опорно-двигательной системы, которые могут влиять на результаты тестирования. У всех исследуемых были получены данные по доминантной руке, то есть по руке, которой они предпочитают выполнять основную деятельность, такую как письменная работа и передвижение компьютерной мыши при работе за стационарным персональным компьютером или ноутбуком. Была также получена информация о профессии испытуемых – для выявления тех, кто на постоянной основе работает за стационарным персональным компьютером или ноутбуком. Собраны жалобы на функцию верхней конечности, анамнез заболевания, проведены исследования полного неврологического статуса с оценкой по шкале EDSS.

Первой исследовалась доминантная рука испытуемых, после этого тестировалась другая

(недоминантная) рука. В ходе опроса было установлено, что у всех участников исследования доминантной была правая рука. Размер окна программы составлял 800 × 600 пикселей и не зависел от параметров монитора компьютерной системы и разрешения экрана, что позволяет стандартизировать получаемые результаты и сделать диагностическую систему более универсальной. Всего каждому из испытуемых давалось по 4 попытки прохождения теста на доминантную и недоминантную руку, каждая попытка ограничивалась 20 секундами. Задача испытуемого – перемещать курсор мыши в окне и наносить клики по объектам (меткам) красного цвета, при этом объекты располагались на условном кольце. При клике по первому объекту он исчезает, и появляется второй объект красного цвета дальше по условному кольцу в направлении против часовой стрелки на определенном расстоянии от первого объекта (рис. 1). В процессе исследования компьютерная кинетическая система регистрировала координаты траектории перемещения курсора, а также число корректных попаданий по меткам и количество промахов. По окончании исследования на основании этих данных рассчитывалось 13 метрик, характеризующих характер и качество движений, выполняемых испытуемым исследуемой рукой в ходе тестирования.

Для обработки информации, полученной в ходе исследования, использовали методы

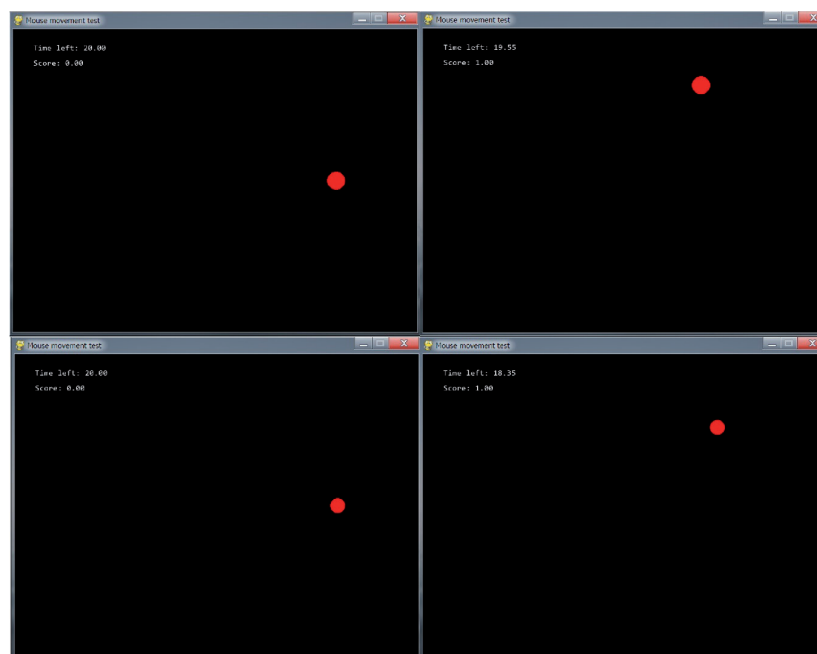


Рис. 1. Внешний вид программного окна



описательной статистики, данные представляли в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]). Ввиду несоответствия параметров исследуемой выборки кривой нормального распределения признаков мы использовали критерии непараметрической статистики. Для оценки значимости различий между несвязанными группами по количественному признаку применяли U-критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Анализ подверглись средние значения отдельно первой, второй, третьей и четвертой попыток всех протестированных, а также средние и медианные значения результатов по каждой метрике за все четыре попытки. Все аналитические действия выполнялись отдельно для доминантной и недоминантной руки. Следующим этапом статистического анализа было определение оптимальных пороговых значений показателей, при которых диагностическая ценность метода является максимальной. Для достижения этого был проведен ROC-анализ (англ. receiver operating characteristic analysis – рабочая характеристика приемника), проанализированы ROC-кривые для каждого из показателей.

Результаты

При сравнении результатов тестирования пациентов с РС и здоровых добровольцев выявлены статистически значимые различия по медианным значениям 9 метрик из 13 при исследовании

доминантной руки (табл. 1) и 7 метрик из 13 при исследовании недоминантной руки (табл. 2).

В ходе исследования были получены данные о потенциальной возможности использования алгоритмов, предложенных А. Рино и соавт. [21, 22], при разработке программного обеспечения для оценки координации руки у пациентов с РС в российской популяции. По результатам проведенного тестирования установлено, что пациенты с РС хуже справляются с предложенными тестами на координацию. Так, при анализе результатов тестирования доминантной руки выявлено, что по сравнению с группой контроля пациенты с подтвержденным РС без клинических признаков нарушений движений верхних конечностей затрачивают на 20% больше времени на совершение движения к цели ($p < 0,001$), имеют на 18% более низкую пропускную способность движений ($p < 0,001$), совершают на 54% больше повторных возвратов к цели ($p = 0,012$), больше пересечений идеальной траектории движения к цели – на 7% ($p = 0,036$), отклонений от идеальной траектории движения по оси x (на 32%) и y (на 52%) ($p < 0,001$ в обоих случаях), имеют на 12% ниже среднюю скорость движения при выполнении компьютерного тестирования ($p < 0,001$) и на 12% больше пиков скорости ($p = 0,003$). В качестве визуализации приведем два варианта выполнения попытки – здоровым испытуемым и пациентом с РС (рис. 2).

При анализе результатов тестирования недоминантной руки оказалось, что по сравнению со здоровыми добровольцами пациенты

Таблица 1. Медианные значения метрик кинетической системы для доминантной руки (Me [Q1; Q3])

Оцениваемый параметр функции координации	Пациенты с РС (n = 42)	Контроль (n = 31)	Значение p
Время движения, мс	1,054 [0,903; 1,227]	0,846 [0,768; 0,901]	$< 0,001$
Пропускная способность, бит/с	3,976 [3,400; 4,407]	4,784 [4,516; 5,216]	$< 0,001$
Повторный вход в цель, абс.*	0,256 [0,045; 0,374]	0,131 [0,000; 0,237]	0,012
Пересечение оси задачи, абс.*	2,062 [1,840; 2,215]	1,929 [1,774; 2,085]	0,036
Параллельное изменение направления движения, абс.*	5,682 [4,652; 6,611]	3,927 [2,971; 4,669]	$< 0,001$
Перпендикулярное изменение направления движения, абс.*	1,499 [0,876; 1,949]	0,747 [0,416; 0,923]	$< 0,001$
Изменчивость движения, пиксели	0,055 [0,049; 0,060]	0,049 [0,045; 0,052]	$< 0,001$
Средняя скорость движения, пиксели/мс	1,294 [1,134; 1,411]	1,473 [1,413; 1,570]	$< 0,001$
Пики скорости, абс.*	61,283 [56,729; 64,833]	57,018 [54,631; 59,245]	0,003

РС – рассеянный склероз

* Количество эпизодов за попытку

**Таблица 2.** Медианные значения метрик кинетической системы для недоминантной руки (Me [Q1; Q3])

Оцениваемый параметр функции координации	Пациенты с РС (n = 42)	Контроль (n = 31)	Значение <i>p</i>
Время движения, мс	1,708 [1,384; 1,921]	1,347 [1,190; 1,424]	< 0,001
Пропускная способность, бит/с	2,544 [2,161; 2,953]	3,051 [2,776; 3,358]	< 0,001
Пересечение оси задачи, абс.*	2,174 [1,845; 2,362]	1,909 [1,705; 2,065]	0,008
Параллельное изменение направления движения, абс.*	9,452 [7,399; 11,511]	7,398 [5,872; 8,174]	0,001
Перпендикулярное изменение направления движения, абс.*	5,035 [3,106; 6,361]	3,010 [1,887; 3,913]	< 0,001
Изменчивость движения, пиксели	0,106 [0,081; 0,119]	0,084 [0,064; 0,092]	0,004
Ошибка движения, пиксели	0,090 [0,073; 0,100]	0,078 [0,065; 0,088]	0,019

РС – рассеянный склероз

*Количество эпизодов за попытку

с подтвержденным РС без клинических признаков нарушений движений верхних конечностей затрачивают на 21% больше времени на совершение движения к цели ($p < 0,001$), имеют на 17% более низкую пропускную способность движений ($p < 0,001$), на 12% большее число пересечений идеальной траектории движения к цели ($p = 0,008$), больше отклонений от идеальной траектории движения по оси *x* (на 22%, $p = 0,001$) и *y* (на 40%, $p < 0,001$) при выполнении компьютерного тестирования.

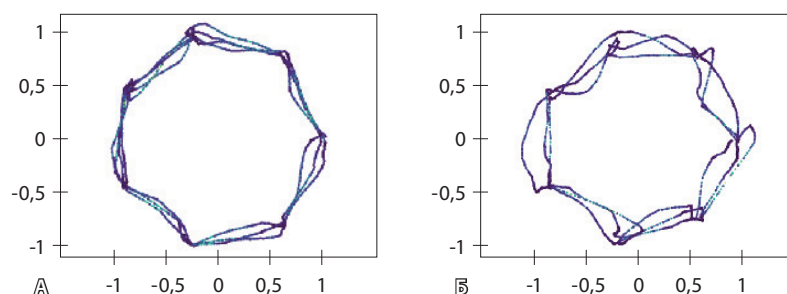
Для проверки качества исследуемого метода был проведен ROC-анализ с построением кривых чувствительности и специфичности. Вычисленная площадь под ROC-кривой составила 0,89 при анализе результатов тестирования доминантной руки и 0,9 при анализе результатов тестирования недоминантной руки, что соответствует отличному качеству исследуемого метода (рис. 3).

Обсуждение

В настоящее время при оценке функциональной системы координации по Куртцке [13] в качестве клинических тестов используется стандартная проба Ромберга, пальце-носовая и пяточно-коленная проба, тандемная ходьба. Для оценки функции верхней конечности из перечисленных тестов возможна к применению только пальце-носовая проба, при этом оценка достаточно субъективна, а методика низкочувствительна в отношении минимально выраженных симптомов. К ограничениям данной стандартной методики можно отнести вариабельность в исходных

позициях для проведения пробы в зависимости от отечественной неврологической школы, а также отсутствие стандартных параметров для оценки ее результатов в количественном отношении, что не позволяет должным образом проследить динамику симптома.

Из дополнительных альтернативных тестов, предлагаемых для оценки функции координации верхних конечностей, на практике используют тесты с доской Пердью [14] и тест с колышками и девятью отверстиями на деревянной доске [15]. Данные тесты характеризуются достаточно высокой чувствительностью, надежностью и объективностью, однако существенную проблему представляет необходимость использования стандартного сертифицированного оборудования (на момент написания статьи такое оборудование в Российской Федерации не зарегистрировано), а также измерение одного показателя, а именно времени выполнения теста. Помимо этого, предложенные тесты не позволяют

**Рис. 2.** Траектория выполнения задания: **А** – здоровым испытуемым, **Б** – пациентом с рассеянным склерозом

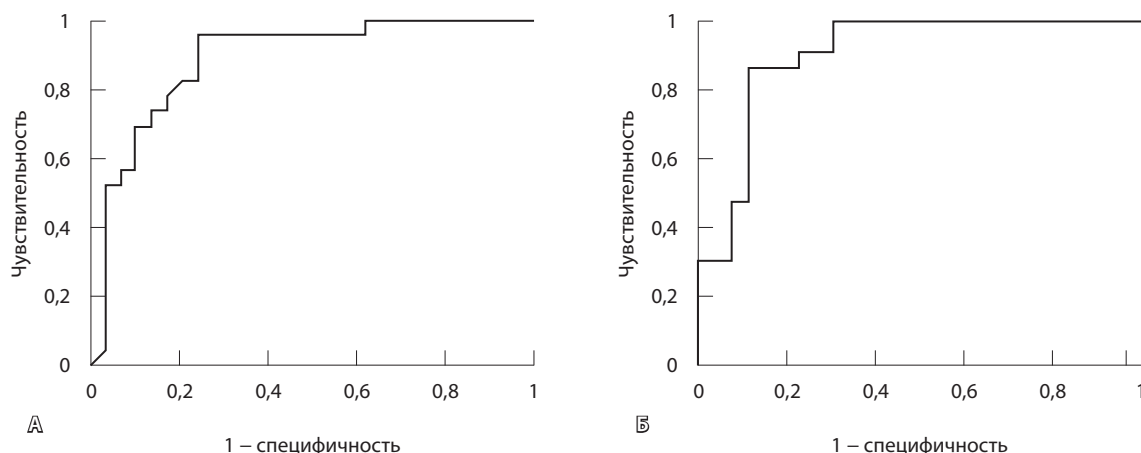


Рис. 3. ROC-кривые при анализе результатов тестирования: **А** – доминантной руки, **Б** – недоминантной руки

дифференцировать тонкие двигательные особенности, такие как планирование движения, ошибки в движении и обратный контроль в коррекции ошибок движения [16]. Подобные ограничения существенно снижают ценность методов в реальной практике, особенно для раннего выявления координаторных нарушений при РС.

Другие важные варианты оценки функции верхней конечности пациента – различные вспомогательные устройства и механические датчики, в том числе моторные энкодеры (датчики угла поворота), тахометры, потенциометры, электромагнитные и инерциальные датчики [17, 18], тактильные интерфейсы [19, 20]. Несмотря на потенциально высокую эффективность данных методов, для их применения требуется специальное оборудование, обеспечение которым не всегда возможно в условиях рутинной врачебной практики.

В ходе проведенного исследования мы показали, что разработанная на основе математической модели А. Рино и соавт. и адаптированная для большего удобства в рутинной практике программа диагностики нарушений мелкой моторики пациентов с РС выявляет статистически значимые различия в результатах прохождения тестирования между группой пациентов до 55 лет без нарушений функций верхних конечностей и группой здорового контроля в 9 метриках из 13 при исследовании доминантной руки и в 7 метриках из 13 при исследовании недоминантной руки.

К ограничениям настоящего исследования следует отнести малый размер изучаемой выборки, одноцентровый характер исследования, отсутствие кросс-валидации использования

программного обеспечения на других компьютерах и с применением других манипуляторов. Все данные факторы могут в той или иной степени повлиять на результаты исследования. Для подтверждения достоверности изучаемого в данном исследовании метода планируется расширение групп пациентов и контроля, проведение сравнения использования метода на различных устройствах и при помощи различных манипуляторов одним человеком для выявления влияния характеристик аппаратуры на полученные результаты, применение метода для диагностики другими группами исследователей в различных медицинских и научно-исследовательских учреждениях, применение метода на больных, имеющих иные диагнозы (не РС).

Заключение

Настоящее исследование показывает, что разработанная авторами компьютерная кинетическая система – достаточно эффективный метод диагностики нарушений моторики верхних конечностей с высоким уровнем чувствительности и специфичности при исследовании функций как доминантной, так и недоминантной руки. В нашем исследовании пациенты с подтвержденным диагнозом РС с низкой степенью инвалидизации и без клинически подтвержденных нарушений двигательных навыков верхних конечностей имеют статистически значимо худшие результаты прохождения компьютерного кинетического тестирования по сравнению со здоровыми добровольцами по большинству параметров. В дальнейшем планируется разработка и внедрение в программу новых методов контроля функций верхних конечностей, а также новых



рассчитываемых метрик и этапов тестирования. Кроме того, мы ставим перед собой задачу разработать нейронные сети, способные эффективно диагностировать патологии функций верхних конечностей по результатам компьютерного кинетического тестирования без необходимости анализа полученных данных непосредственно специалистом, что значительно повысит удобство использования данного метода в рутинной практике неврологов и врачей других специальностей.

Представленная в данном исследовании компьютерная кинетическая система анализа за двигательных навыков верхних конечностей

потенциально может обеспечить обнаружение малозаметных нарушений движения верхних конечностей у пациентов с РС и, таким образом, может стать важным клиническим инструментом для оценки степени прогрессирования заболевания и реакции пациента на проведенные программы лечения и реабилитации. При этом данный метод отличается низкой требовательностью к квалификации исследователя, невысокие временные затраты, а также простота в выполнении: для проведения тестирования требуется наличие стационарного персонального компьютера или ноутбука и компьютерной мыши. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

И.Е. Шумаков – сбор и обработка материала, анализ экспериментальных данных, написание текста; А.С. Лешонков – разработка программного обеспечения, сбор и обработка материала; Е.А. Вехина – сбор и обработка материала, анализ клинико-экспериментальных результатов исследования; Д.С. Касаткин – концепция

и дизайн исследования, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8(3):a028936. doi: 10.1101/cshperspect.a028936.
- Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. Brain Behav. 2015;5(9):e00362. doi: 10.1002/brb3.362.
- Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 2015;28(3):193–205. doi: 10.1097/WCO.0000000000000206.
- Bainaboina G. Effects of multiple sclerosis on motor movement. J Mult Scler (Foster City). 2021;8(3):237. doi: 10.35248/2376-0389.21.8.237.
- Wilkins A. Cerebellar dysfunction in multiple sclerosis. Front Neurol. 2017;8:312. doi: 10.3389/fneur.2017.00312.
- Касаткин ДС, Спирин НН. Возможные механизмы формирования синдрома усталости в клинике рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;106(3):87–91. [Kasatkin DS, Spirin NN. Possible mechanisms of chronic fatigue syndromes in multiple sclerosis]. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova [Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov]. 2006;106(3):87–91. Russian.]
- Mowry EM, Deen S, Malikova I, Pelletier J, Bacchetti P, Waubant E. The onset location of multiple sclerosis predicts the location of subsequent relapses. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(4):400–403. doi: 10.1136/jnnp.2008.157305.
- Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. Brain. 1991;114 (Pt 2):1045–1056. doi: 10.1093/brain/114.2.1045.
- Novotna M, Paz Soldán MM, Abou Zeid N, Kale N, Tutuncu M, Crusan DJ, Atkinson EJ, Siva A, Keegan BM, Pirko I, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Noseworthy JH, Weinshenker BG, Rodriguez M, Kantarci OH. Poor early relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis. Neurology. 2015;85(8):722–729. doi: 10.1212/WNL.0000000000001856.
- Kutzelnigg A, Faber-Rod JC, Bauer J, Lucchinetti CF, Sorensen PS, Laursen H, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Schmidbauer M, Lassmann H. Widespread demyelination in the cerebellar cortex in multiple sclerosis. Brain Pathol. 2007;17(1):38–44. doi: 10.1111/j.1750-3639.2006.00041.x.
- Black JA, Dib-Hajj S, Baker D, Newcombe J, Cuzner ML, Waxman SG. Sensory neuron-specific sodium channel SNS is abnormally expressed in the brains of mice with experimental allergic encephalomyelitis and humans with multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97(21):11598–11602. doi: 10.1073/pnas.97.21.11598.
- Craner MJ, Lo AC, Black JA, Baker D, Newcombe J, Cuzner ML, Waxman SG. Annexin II/p11 is up-regulated in Purkinje cells in EAE and MS. Neuroreport. 2003;14(4):555–558. doi: 10.1097/00001756-200303240-00005.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444–1452. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444.
- Gallus J, Mathiowetz V. Test-retest reliability of the Purdue Pegboard for persons with multiple sclerosis. Am J Occup Ther. 2003;57(1):108–111. doi: 10.5014/ajot.57.1.108.
- Mathiowetz V, Weber K, Kashman N, Volland G. Adult Norms for the Nine Hole Peg Test of Finger Dexterity. Occup Ther J Res. 1985;5(1):24–38. doi: 10.1177/153944928500500102.
- Krishnan V, Jaric S. Hand function in multiple sclerosis: force coordination in manipulation tasks. Clin Neurophysiol. 2008;119(10):2274–2281. doi: 10.1016/j.clinph.2008.06.011.
- Gijbels D, Lamers I, Kerkhofs L, Alders G, Knippenberg E, Feys P. The Armeo Spring as training tool to improve upper limb functionality in multiple sclerosis: a pilot study. J Neuroeng Rehabil. 2011;8:5. doi: 10.1186/1743-0003-8-5.
- Carpinella I, Cattaneo D, Abuarqub S, Ferrarin M. Robot-based rehabilitation of the upper limbs in multiple sclerosis: feasibility and preliminary results. J Rehabil Med. 2009;41(12):966–970. doi: 10.2340/16501977-0401.
- Riener R, Nef T, Colombo G. Robot-aided neurorehabilitation of the upper extremities. Med Biol Eng Comput. 2005;43(1):2–10. doi: 10.1007/BF02345116.



20. Bardorfer A, Munih M, Zupan A, Primožic A. Upper limb motion analysis using haptic interface. *IEEE/ASME Transactions on Mechatronics*. 2001;6(3):253–260. doi: 10.1109/3516.951363.
21. Pino A, Kouroupetroglou G, Papatheodorou N, Andreadou E, Papageorgiou C. Upper Limb

Motor Skills Evaluation in Patients with Early Multiple Sclerosis Using the IDEA System. 2015 IEEE Symposium Series on Computational Intelligence. 2015:1658–1664. doi: 10.1109/SSCI.2015.233.

22. Papatheodorou N, Pino A, Kouroupetroglou GT, Constantinides V, Andreadou E,

Papageorgiou C. Upper Limb Motor Skills Performance Evaluation Based on Point-and-Click Cursor Trajectory Analysis: Application in Early Multiple Sclerosis Detection. *IEEE Access*. 2019;7:28999–29013. doi: 10.1109/ACCESS.2019.2901926.

Evaluation of the upper extremity motor skills with a computer kinetic system in multiple sclerosis patients

I.E. Shumakov¹ • A.S. Leshonkov² • E.A. Vekhina¹ • D.S. Kasatkin¹

Background: Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory demyelinating neurodegenerative disorder with multiple lesions in the central nervous system. Motor abnormalities are considered to be a major cause of permanent occupational, social and daily disability of MS patients. However, due to serious limitations of existing methods for assessment of upper limb functioning, evaluation of coordinator and motor abnormalities in the upper extremities in clinical practice is difficult.

Aim: To evaluate the efficacy of a computer kinetic method in the diagnosis of fine motor abnormalities of upper limbs in MS patients at early stage of the disease, when motor abnormalities in the upper limbs are not yet obvious.

Materials and methods: The main study group included 42 patients with confirmed MS, who consented for testing and met the inclusion criteria (among them, absence of obvious motor and coordinator abnormalities in the arms). The mean age of the patients was 36 [29; 44] years. The control group included 31 healthy subjects with a mean age of 28 [21; 37] years. All the patients were assessed with an original computer kinetic system, including a two-minute test, when the patient had to follow a moving object on the screen with a computer mouse. Every test series resulted in 13 final characteristics.

Results: The test of the dominant hand showed that compared to the control group, the MS patients without clinical motor abnormalities in the

upper extremities spend 20% more time to move to the aim object ($p < 0.001$), have a 18% lower output motor performance ($p < 0.001$), make by 54% more recurrent returns to the aim object ($p = 0.012$), by 7% more crosses of the ideal trajectory of moving to the aim ($p = 0.036$), by 32% more deviations from the ideal trajectory of moving along the x axis and by 52% more along the y axis ($p < 0.001$ for both comparisons), as well as they have a 12% lower mean rate of the movements during the computer test ($p < 0.001$) and by 12% more rate picks ($p = 0.003$).

Conclusion: Patients with confirmed MS, low degree of disability and absence of any clinically confirmed motor abnormalities in the upper limbs do have subclinical signs of motor abnormalities in the arms that can be identified by computer kinetic system.

Key words: multiple sclerosis, upper limb motor skills, coordination, diagnostics

For citation: Shumakov IE, Leshonkov AS, Vekhina EA, Kasatkin DS. Evaluation of the upper extremity motor skills with a computer kinetic system in multiple sclerosis patients. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(1):45–52. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-004.

Received 22 January 2023; revised 28 February 2023; accepted 16 March 2023; published online 24 March 2023

Igor E. Shumakov – Laboratory Assistant, Chair of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5254-4689>. E-mail: igorstrong@mail.ru

Artemiy S. Leshonkov – Graduate Student, Chair of Intelligent Information Technology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2144-7250>. E-mail: artemiy.leshonkov@graphics.cs.msu.ru

Ekaterina A. Vekhina – Resident, Chair of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6314-2706>. E-mail: ekavehha@ya.ru

Dmitry S. Kasatkin – MD, PhD, Professor, Chair of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>

✉ Ul. Revolyutsionnaya 5, Yaroslavl, 150000, Russian Federation. E-mail: dskasatkin@gmail.com

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

I.E. Shumakov, data collection and management, experimental data analysis, text writing; A.S. Leshonkov, software engineering, data collection and management; E.A. Vekhina, data collection and management, analysis of clinical and experimental results; D.S. Kasatkin, the study concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹Yaroslavl State Medical University; ul. Revolyutsionnaya 5, Yaroslavl, 150000, Russian Federation

²Lomonosov Moscow State University; Leninskie gory 1, Moscow, 119991, Russian Federation



Оригинальная статья

Остеопонтин у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца

Суворова Н.А.^{1,2} • Гордеев И.Г.¹ • Лучинкина Е.Е.¹

Актуальность. Белок остеопонтин экспрессируется в различных типах клеток – эндотелиальных и эпителиальных, остеокластах, гепатоцитах, гладкомышечных клетках, активированных макрофагах и Т-клетках. Кардиомиоциты, фибробласты сердца, эндотелиальные клетки коронарных артерий экспрессируют остеопонтин в ответ на гипоксию, воспаление, воздействие токсинов, механическое растяжение и другие факторы.

Цель – изучить уровень остеопонтина у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в зависимости от наличия ишемической болезни сердца (ИБС), определить наличие взаимосвязи уровня остеопонтина со степенью тяжести ХОБЛ и с показателями функции легких.

Материал и методы. В рамках открытого проспективного сравнительного нерандомизированного исследования в параллельных группах обследованы 99 пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ А–D по шкале GOLD, из которых 49 пациентов имели подтвержденную стабильную ИБС. Уровень остеопонтина в сыворотке крови определяли иммуноферментным

методом с использованием реактивов Human Osteopontin Platinum ELISA (Bender MedSystems, Австрия). Данные представлены в виде медианы и квартилей (Ме [Q1; Q3]). Всем пациентам проведена спирометрия с пробой с бронходилататором, 6-минутный тест ходьбы, определение индекса BODE, заполнение опросников CAT и mMRC.

Результаты. Уровень остеопонтина в группе пациентов с ХОБЛ и ИБС был статистически значимо более высоким, чем в группе с ХОБЛ без ИБС, и составил 85,55 [46,86; 110,91] и 55,43 [20,76; 89,64] нг/мл соответственно ($p=0,027$). При анализе по степени тяжести ХОБЛ во всех группах пациентов с ИБС уровень остеопонтина был выше, чем у пациентов с ХОБЛ без ИБС, но достигал статистически значимых различий только у пациентов со стадией B по шкале GOLD (91,28 [73,04; 110,91] и 37,81 [22,54; 82,95] нг/мл соответственно, $p=0,028$) и стадией D по шкале GOLD (80,79 [34,65; 111,11] и 37,46 [13,32; 109,5] нг/мл соответственно, $p=0,027$).

Заключение. Нами впервые показано значимое увеличение уровня остеопонтина у пациентов

с коморбидной патологией – ХОБЛ в сочетании со стабильной ИБС. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения порогового уровня остеопонтина, при котором будет повышаться риск обострения ХОБЛ или развиваться сердечно-сосудистое событие. Это позволит совершенствовать подходы к фармакологической терапии пациентов с ХОБЛ, а также выделять группы риска.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, остеопонтин, системное воспаление, предиктор, стабильная ишемическая болезнь сердца

Для цитирования: Суворова НА, Гордеев ИГ, Лучинкина ЕЕ. Остеопонтин у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца. Альманах клинической медицины. 2023;51(1):53–58. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-002.

Поступила 20.12.2022; доработана 21.02.2023; принята к публикации 02.03.2023; опубликована онлайн 07.03.2023

Сердечно-сосудистые заболевания, и среди них ишемическая болезнь сердца (ИБС), занимают первое место в структуре преждевременной смертности взрослого населения [1]. В последние годы хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) вышла на третье место в структуре заболеваемости и смертности [2]. Одна из ведущих причин летальности у пациентов с ХОБЛ – сердечно-сосудистые осложнения [3]. ИБС и ХОБЛ объединены такими общими патогенетическими факторами, как эндотелиальная дисфункция, изменения липидного профиля, коагуляционные нарушения, развитие нейрогуморальных расстройств

[4–6]. В настоящее время ведется активный поиск маркеров эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХОБЛ [7–9]. Среди таких маркеров рассматривается белок остеопонтин [10]. В ряде исследований была предпринята попытка определить роль остеопонтина в развитии атеросклероза и изучить влияние его уровня на тяжесть атеросклероза [11]. Повышенный уровень остеопонтина в плазме связан с развитием сердечно-сосудистой патологии [12–14].

Некоторое количество работ посвящено изучению остеопонтина у пациентов с ХОБЛ. Было показано, что уровень остеопонтина в образцах



мокроты больных ХОБЛ значительно выше, чем у здоровых людей [15]. Кроме того, у пациентов с обострением ХОБЛ уровни остеопонтина в плазме повышенные по сравнению с таковыми у больных со стабильной ХОБЛ и у здоровых добровольцев [16]. В литературе отсутствуют данные об изменениях уровня остеопонтина при наличии коморбидности ИБС и ХОБЛ.

Целью нашего исследования было изучение уровня остеопонтина у пациентов с ХОБЛ в зависимости от наличия ИБС и определение наличия взаимосвязи уровня остеопонтина со степенью тяжести ХОБЛ и с показателями функции легких.

Материал и методы

Проведено открытое проспективное сравнительное нерандомизированное исследование в параллельных группах.

Критерии включения: мужчины и женщины старше 18 лет с установленным диагнозом ХОБЛ в сочетании со стабильной ИБС и без ИБС; подписанное информированное согласие до начала исследования.

Критерии исключения: наличие острого нарушения мозгового кровообращения (в настоящую госпитализацию и сроком до 3 месяцев); острый инфаркт миокарда (в настоящую госпитализацию и сроком до 1 месяца); злокачественное заболевание в активной форме или другое состояние, в том числе основное заболевание, которое ограничивает ожидаемую продолжительность жизни до срока менее 12 месяцев; известное значимое заболевание печени (острый и хронический активный гепатит, цирроз печени); аутоиммунная патология.

Диагноз ХОБЛ установлен в соответствии с рекомендациями GOLD (англ. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких) [2, 17]. По результатам опроса, заполнения опросников по влиянию ХОБЛ на жизнь пациентов (COPD Assessment Test, CAT) и оценке одышки по шкале (modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale), а также проведения спирометрии пациенты были разделены на 4 группы согласно действующим рекомендациям GOLD.

Диагноз ИБС у всех пациентов был установлен ранее согласно рекомендациям Российского кардиологического общества [18].

Исследование проведено на кафедре госпитальной терапии им. академика П.Е. Лукомского лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России на базе ГБУЗ

Суворова Наталья Александровна – ассистент кафедры госпитальной терапии им. академика П.Е. Лукомского лечебного факультета¹; врач-терапевт²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5959-6759>
✉ 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация. E-mail: natalia-suvorova@inbox.ru

Гордеев Иван Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. академика П.Е. Лукомского лечебного факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-9679>. E-mail: cardio-15@yandex.ru

Лучинкина Елена Евгеньевна – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии им. академика П.Е. Лукомского лечебного факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9541-995X>. E-mail: eluchinkina@gmail.com

«ГКБ № 15 ДЗМ» (г. Москва). Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол заседания № 156 от 27.06.2016).

Исследование включало следующие этапы: 1-й – проведение скрининга, 2-й – распределение пациентов по группам. Всем пациентам выполнен сбор жалоб и анамнеза, оценка статуса курения с подсчетом индекса курения (ИК) (данный индекс рассчитывали по следующей формуле: $ИК = (\text{число выкуренных сигарет (в сутки)} \times \text{стаж курения (годы)} / 20)$, объективный осмотр, оценка медикаментозной терапии, лабораторное и инструментальное обследование. Определение уровня остеопонтина в сыворотке крови осуществляли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением реактивов Human Osteopontin Platinum ELISA (Bender MedSystems, Австрия) согласно инструкции фирмы-производителя. Концентрацию остеопонтина рассчитывали путем построения калибровочной кривой с использованием компьютерной программы и выражали в нг/мл (референсные значения 2–32 нг/мл). Инструментальное обследование включало в себя спирометрию с пробой с бронходилататором. Всем пациентам проведен 6-минутный тест ходьбы, заполнение опросников САТ и mMRC, определение индекса BODE, с помощью которого прогнозируется 4-летняя выживаемость больных ХОБЛ (0–2 балла – 80% выживаемость, 3–4 балла – 70% выживаемость, 5–6 баллов – 60% выживаемость, 7–10 баллов – 20% выживаемость) [2], а также оценка сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE (англ. Systematic COronary Risk Evaluation).

Статистический анализ выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics v.25 (разработчик – IBM Corporation). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для чего использовали критерий Шапиро – Уилка (так как количество исследуемых было менее 50), а также показатели асимметрии и эксцесса. В случае описания количественных показателей, имеющих распределение, отличное от нормального, рассчитывали медиану (Me) и квартили [Q1; Q3]. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей (%). Для сравнения независимых совокупностей в случае отсутствия признаков нормального распределения данных использовали U-критерий Манна – Уитни. Статистическая значимость различий количественных показателей, имеющих распределение, отличное от нормального,

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

² ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ»; 111539, г. Москва, ул. Вешняковская, 23, Российская Федерация



между 3 и более группами оценивалась при помощи анализа Краскела – Уоллиса. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводили сравнение совокупностей попарно при помощи апостериорного критерия Шеффе. Статистически значимыми считали значения p менее 0,05. Значения коэффициента корреляции r интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока.

Результаты

В исследование были включены 99 пациентов мужского и женского пола старше 18 лет с установленным диагнозом ХОБЛ A–D по шкале GOLD, которые были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 49 человек, имевших ХОБЛ в сочетании с ИБС, 2-ю – 50 пациентов с изолированной ХОБЛ. У 33 пациентов были указания о перенесенном ранее остром инфаркте миокарда; 16 пациентов имели клинические и анамнестические критерии ИБС, а также данные проведенной коронарографии.

Как видно из табл. 1, группы обследованных не различались по полу, индексу массы тела и индексу курения, однако группа пациентов с ХОБЛ и ИБС была старше и в ней была выше доля больных с сахарным диабетом, гипертонической болезнью, фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью.

Уровень объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) в исследуемых группах статистически значимо различался ($p=0,028$), составив 52,0% [43,0; 67,0] в группе больных ХОБЛ в сочетании с ИБС и 46,0% [34,0; 56,0] в группе пациентов с ХОБЛ без ИБС. Различия в структуре распределения пациентов по тяжести ХОБЛ по шкале GOLD между группами не были статистически значимы ($p=0,683$) (рис. 1).

При проведении расчета интегративного индекса BODE статистически значимых различий между группами не выявлено ($p=0,560$) (рис. 2).

Уровень остеопонтинина в группе пациентов с ИБС и ХОБЛ был статистически значимо более высоким, чем в группе больных изолированной ХОБЛ, и составил 85,55 [46,86; 110,91] и 55,43 [20,76; 89,64] нг/мл соответственно ($p=0,027$). При распределении пациентов в исследуемых группах на подгруппы по тяжести ХОБЛ (шкала GOLD) уровень остеопонтинина не имел статистически значимых различий (в группе ХОБЛ и ИБС $p=0,476$, в группе изолированной ХОБЛ $p=0,990$). При проведении сравнительного анализа в группах обследованных в зависимости от степени тяжести ХОБЛ выявлено, что при любой

степени тяжести ХОБЛ в группе ХОБЛ в сочетании с ИБС уровень остеопонтинина был выше, чем в группе ХОБЛ без ИБС, но различия достигали статистической значимости только в подгруппах GOLD B и GOLD D (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа между уровнем остеопонтинина и показателями тяжести ХОБЛ в общей группе пациентов не было выявлено взаимосвязей с уровнем ОФВ₁ ($p=0,1$, $p=0,323$), индексом BODE ($p=0,042$, $p=0,68$), значением шкалы CAT ($p=0,038$, $p=0,711$), значением шкалы mMRC ($p=0,112$, $p=0,268$), а также с возрастом ($p=0,167$, $p=0,098$). Что касается корреляционных взаимосвязей между индексом BODE и различными показателями, установлена слабая, но статистически значимая прямая корреляционная взаимосвязь между индексом BODE и возрастом ($p=0,278$, $p=0,006$). Кроме того, выявлена сильная прямая корреляционная взаимосвязь между показателем шкалы GOLD и индексом BODE ($p=0,775$, $p<0,001$), сильная отрицательная взаимосвязь с уровнем ОФВ₁ ($p=-0,705$, $p<0,001$), заметная прямая корреляционная взаимосвязь с показателем шкалы CAT ($p=0,612$, $p<0,001$) и сильная прямая корреляционная взаимосвязь с показателем шкалы mMRC ($p=0,748$, $p<0,001$). Определены следующие тенденции: прямые слабые корреляционные взаимосвязи уровня остеопонтинина с индексом BODE, значением шкалы CAT, шкалы mMRC как в группе ХОБЛ и ИБС, так и в группе ХОБЛ без ИБС (взаимосвязи были статистически не значимы, необходим более значительный объем выборки).

Таблица 1. Основные клиничко-анамнестические показатели

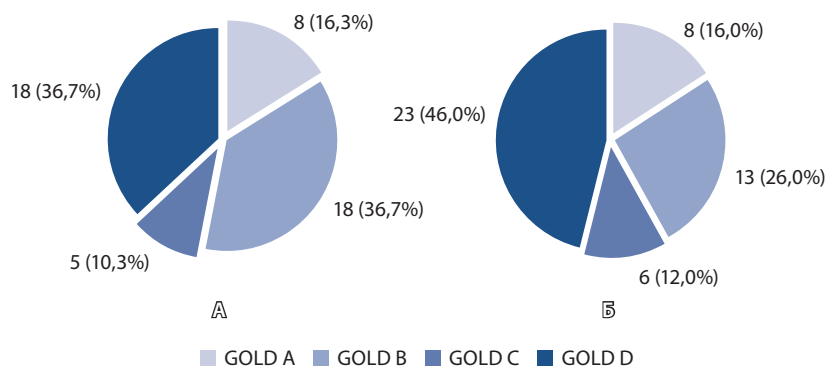
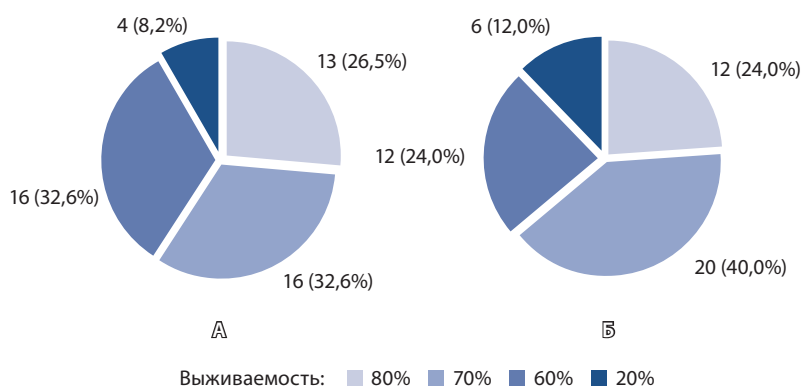
Показатель	Группа ИБС + ХОБЛ (n = 49)	Группа ХОБЛ (n = 50)	Значение p
Возраст, годы*	73,0 [67,0; 81,0]	65,0 [54,0; 71,0]	< 0,001
Мужской пол, абс. (%)	32 (65,3)	34 (68,0)	0,776
Индекс курения, пачка/лет*	30,0 [0,0; 40,0]	30,0 [18,0; 45,0]	0,266
Индекс массы тела (кг/м ²)*	27,6 [26,1; 30,2]	28,0 [26,6; 30,0]	0,804
Сахарный диабет, абс. (%)	16 (32,7)	7 (14,0)	0,028
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	20 (40,8)	2 (4,0)	< 0,001
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	49 (100)	32 (64,0)	< 0,001
Хроническая сердечная недостаточность, абс. (%)	31 (63,3)	4 (8,0)	< 0,001

* Данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3])

**Таблица 2.** Сравнение уровня остеопонтина в группах исследования в зависимости от тяжести хронической обструктивной болезни легких по шкале GOLD

Степень тяжести ХОБЛ	Уровень остеопонтина, Ме [Q1; Q3], нг/мл				
	n	ИБС + ХОБЛ (n = 49)	n	ХОБЛ (n = 50)	Значение p
GOLD A	8	56,31 [22,7; 100,19]	8	51,4 [17,7; 81,84]	0,753
GOLD B	18	91,28 [73,04; 110,91]	13	37,81 [22,54; 82,95]	0,028
GOLD C	5	85,55 [37,22; 93,83]	6	61,49 [33,07; 89,23]	0,584
GOLD D	18	80,79 [34,65; 111,11]	23	37,46 [13,32; 109,5]	0,027

n – число пациентов в подгруппе, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

**Рис. 1.** Распределение пациентов в группах исследования по тяжести хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) по шкале GOLD: **А** – ишемическая болезнь сердца (ИБС) + ХОБЛ, **Б** – ХОБЛ**Рис. 2.** Распределение пациентов в группах исследования по индексу BODE: **А** – ишемическая болезнь сердца (ИБС) + хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), **Б** – ХОБЛ

Обсуждение

В нашем исследовании установлены статистически значимые более высокие уровни остеопонтина у пациентов с сочетанием ИБС и ХОБЛ, в частности у пациентов с ИБС и ХОБЛ GOLD B и D, по

сравнению с пациентами с изолированной ХОБЛ GOLD B и D. Возможной причиной отсутствия статистически значимых различий между подгруппами ИБС и ХОБЛ GOLD A и изолированной ХОБЛ GOLD A, а также ИБС и ХОБЛ GOLD C и изолированной ХОБЛ GOLD C может быть небольшой объем выборки. С учетом полученных данных можно предположить, что остеопонтин способен отражать выраженность симптомов, коррелировать с риском обострений ХОБЛ у коморбидных пациентов в группах GOLD B и D. Кроме того, можно предположить повышение частоты сердечно-сосудистых событий у данных подгрупп больных. Показано, что остеопонтин может выступать потенциально ценным биомаркером для прогнозирования сердечно-сосудистых исходов [19]. В исследовании CAPIRE выявлена независимая связь между остеопонтином и ИБС в подгруппе пациентов с низким риском сердечно-сосудистых событий [20]. Для оценки связи остеопонтина с риском сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХОБЛ необходимо дальнейшее изучение возможной взаимосвязи уровня остеопонтина с изменениями в липидном профиле и функциональной активностью тромбоцитов.

При проведении корреляционного анализа статистически значимых взаимосвязей между уровнем остеопонтина и показателями тяжести ХОБЛ выявлено не было. Однако были определены статистически значимые корреляционные взаимосвязи индекса BODE с возрастом, показателем шкалы GOLD и индексами тяжести ХОБЛ (ОФВ1, CAT, mMRC). Индекс BODE считается четким предиктором выживаемости у пациентов с ХОБЛ, а также лучше отражает тяжесть ХОБЛ, чем другие оценочные индексы [21, 22]. Применение многокомпонентных индексов, включающих несколько показателей тяжести ХОБЛ, может предоставить инструмент для оценки и мониторинга тяжести заболевания. Толерантность к физическим нагрузкам, оцениваемая при подсчете индекса BODE, считается серьезным фактором тяжести заболевания и смертности [21]. Принимая во внимание хроническое персистирующее воспаление при ХОБЛ и различные системные эффекты, применение биомаркеров, отражающих тяжесть заболевания или являющихся универсальными предикторами обострения, в сочетании с многокомпонентными функциональными индексами помогло бы предотвратить усугубление ХОБЛ, улучшить качество оказываемой медицинской помощи и состояние пациентов.



Заключение

В нашем исследовании впервые было установлено, что коморбидные пациенты с ИБС и ХОБЛ имеют статистически значимо более высокий уровень остеопонтинина, чем пациенты с изолированной ХОБЛ. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения порогового

уровня данного маркера, при котором будет увеличиваться риск обострения ХОБЛ или развития сердечно-сосудистого события, что позволит оптимизировать подходы к фармакологической терапии пациентов с ХОБЛ, своевременно выделять группы повышенного кардиоваскулярного риска. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено в рамках проведения диссертационной работы (специальность 3.1.18. Внутренние болезни). Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Н.А. Суворова – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста; И.Г. Гордеев и Е.Е. Лучинкина – анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и достоверностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Katz D, Gavin MC. Stable Ischemic Heart Disease. *Ann Intern Med.* 2019;171(3):ITC17–ITC32. doi: 10.7326/AITC201908060.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention – A Guide for Health Care Professionals. 2017 edition. [Internet]. 2017. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf>.
- Aramburu A, Arostegui I, Moraza J, Barrio I, Aburto M, García-Loizaga A, Uranga A, Zabala T, Quintana JM, Esteban C. COPD classification models and mortality prediction capacity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:605–613. doi: 10.2147/COPD.S184695.
- Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Cardiovascular disease in patients with COPD. *Lancet Respir Med.* 2015;3(8):593–595. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00279-9.
- Григорьева НЮ, Майорова МВ, Королёва МЕ, Самолюк МО. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив.* 2019;91(1):43–47. doi: 10.2644/2/00403660.2019.01.000027. [Grigoryeva NY, Maiorova MV, Korolyova ME, Samolyuk MO. [Comorbidity and polymorbidity of the patient with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases]. *Therapeutic Archive.* 2019;91(1):43–47. Russian. doi: 10.2644/2/00403660.2019.01.000027.]
- Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med.* 2013;1(1):73–83. doi: 10.1016/S2213-2600(12)70060-7.
- Brassington K, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. Chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis: common mechanisms and novel therapeutics. *Clin Sci (Lond).* 2022;136(6):405–423. doi: 10.1042/CS20210835.
- Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res.* 2013;162(4):237–251. doi: 10.1016/j.trsl.2013.05.001.
- Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009;33(5):1165–1185. doi: 10.1183/09031936.00128008.
- Icer MA, Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin. *Clin Biochem.* 2018;59:17–24. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003.
- Gölüke NMS, Schoffeleer MA, De Jonghe A, Emmelot-Vonk MH, De Jong PA, Koek HL. Serum biomarkers for arterial calcification in humans: A systematic review. *Bone Rep.* 2022;17:101599. doi: 10.1016/j.bonr.2022.101599.
- Zhu Z, He Y, Shi M, Guo D, Zhang K, Ren L, Peng Y, Yang P, Chen J, Zang Y, Wang A, Xu T, Li Q, Ju Z, Geng D, Zhang Y, He J. Plasma osteopontin levels and adverse clinical outcomes after ischemic stroke. *Atherosclerosis.* 2021;332:33–40. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.07.010.
- Wolak T. Osteopontin – a multi-modal marker and mediator in atherosclerotic vascular disease. *Atherosclerosis.* 2014;236(2):327–337. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.004.
- Abdallrhim AD, Marroush TS, Austin EE, Gersh BJ, Solak N, Rizvi SA, Bailey KR, Kullo IJ. Plasma Osteopontin Levels and Adverse Cardiovascular Outcomes in the PEACE Trial. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156965. doi: 10.1371/journal.pone.0156965.
- Papaportofryiou A, Loukides S, Kostikas K, Simoes DCM, Papatheodorou G, Konstantelou E, Hillas G, Papiris S, Koulouris N, Bakakos P. Increased levels of osteopontin in sputum supernatant in patients with COPD. *Chest.* 2014;146(4):951–958. doi: 10.1378/chest.13-2440.
- Lee SJ, Kim SH, Kim W, Lim S, Lee SH, Kim YE, Cho YJ, Jeong YY, Kim HC, Lee JD, Hwang YS. Increased plasma osteopontin in frequent exacerbator and acute exacerbation of COPD. *Clin Respir J.* 2014;8(3):305–311. doi: 10.1111/crj.12072.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2018 report) [Internet]. 2018. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf.
- Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076. [2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076.]
- Cheong KI, Leu HB, Wu CC, Yin WH, Wang JH, Lin TH, Tseng WK, Chang KC, Chu SH, Yeh HI, Chen JW, Wu YW; National Taiwan Biosignature Research Investigators. The clinical significance of osteopontin on the cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease. *J Formos Med Assoc.* 2022;S0929-6646(22)00432-6. doi: 10.1016/j.jfma.2022.11.011.



20. Carbone F, Meessen J, Magnoni M, Andreini D, Maggioni AP, Latini R, Montecucco F. Osteopontin as Candidate Biomarker of Coronary Disease despite Low Cardiovascular Risk: Insights from CAPIRE Study. *Cells*. 2022;11(4):669. doi: 10.3390/cells11040669.
21. Fragoso E, André S, Boleo-Tomé JP, Areias V, Munhá J, Cardoso J; GI COPD – Interest

- Group on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Understanding COPD: A vision on phenotypes, comorbidities and treatment approach. *Rev Port Pneumol* (2006). 2016;22(2):101–111. doi: 10.1016/j.rp-pnen.2015.12.001.
22. Jones RC, Price D, Chavannes NH, Lee AJ, Hyland ME, Stållberg B, Lisspers K, Sundh J, van

- der Molen T, Tsiligianni I; UNLOCK Group of the IPCRG. Multi-component assessment of chronic obstructive pulmonary disease: an evaluation of the ADO and DOSE indices and the global obstructive lung disease categories in international primary care data sets. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:16010. doi: 10.1038/nppcr.2016.10.

Osteopontin in patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease

N.A. Suvorova^{1,2} • I.G. Gordeev¹ • E.E. Luchinkina¹

Background: Osteopontin is a protein expressed by various cell types, such as endothelial and epithelial cells, osteoclasts, hepatocytes, smooth muscle cells, activated macrophages, and T-cells. Cardiomyocytes, heart fibroblasts, endothelial cells of coronary arteries express osteopontin in response to hypoxia, inflammation, toxic factors, mechanical strain, and other stimuli.

Aim: To study osteopontin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) depending on concomitant ischemic heart disease (IHD), to identify an association between osteopontin levels with severity of COPD and functional lung test parameters.

Materials and methods: This open-label, prospective, non-randomized comparative study with parallel groups included 99 patients with COPD grades A–D by GOLD, with 49 of them having confirmed comorbid stable IHD. Serum osteopontin levels were measured by immunoenzyme assay (Human Osteopontin Platinum ELISA; Bender MedSystems, Austria). The data is given as medians and quartiles (Me [Q1; Q3]). In all patients we performed functional lung tests with bronchodilation, a 6-minute walking test, BODE index assessment, as well as CAT and mMRC questionnaires were used.

Results: In the patients with COPD and IHD, the osteopontin levels were higher than in the patients with COPD without IHD (85.55 [46.86; 110.91] vs

55.43 [20.76; 89.64] ng/mL, respectively; $p=0.027$). Osteopontin levels in the patients with all COPD grades and IHD were higher than in those without IHD, but the difference was significant only in GOLD grade B patients (91.28 [73.04; 110.91] vs 37.81 [22.54; 82.95] ng/mL, respectively, $p=0.028$) and GOLD grade D patients (80.79 [34.65; 111.11] vs 37.46 [13.32; 109.5] ng/mL, respectively, $p=0.027$).

Conclusion: A significant increase of osteopontin levels in comorbid patients with COPD and stable IHD found in this study has not been previously known. It is necessary to perform further studies to identify a threshold level of osteopontin predictive of the risk of COPD exacerbations or cardiovascular events. This would help to improve medical treatment of COPD patients, as well as to identify the risk groups.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, osteopontin, systemic inflammation, predictor, coronary heart disease

For citation: Suvorova NA, Gordeev IG, Luchinkina EE. Osteopontin in patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(1):53–58. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-002.

Received 20 December 2022; revised 21 February 2023; accepted 2 March 2023; published online 7 March 2023

Funding

The study was performed as a part of the thesis without any sponsorship.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

N.A. Suvorova, the study concept and design, data collection and management, statistical analysis, analysis and interpretation of the results, text writing; I.G. Gordeev and E.E. Luchinkina, analysis and interpretation of the results, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Natalia A. Suvorova – Assistant Professor, Chair of Hospital Therapy named after academician P.E. Lukomskiy, Faculty of General Medicine¹; General Physician²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5959-6759>

✉ Ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russian Federation. E-mail: natalia-suvorova@inbox.ru

Ivan G. Gordeev – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy named after academician P.E. Lukomskiy, Faculty of General Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-9679>. E-mail: cardio-15@yandex.ru

Elena E. Luchinkina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy named after academician P.E. Lukomskiy, Faculty of General Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9541-995X>. E-mail: eluchinkina@gmail.com

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russian Federation

² Municipal Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov; ul. Veshnyakovskaya 23, Moscow, 111539, Russian Federation



Оригинальная статья

Оценка нейтрофильно-лейкоцитарного индекса у пациентов с кардиальной патологией и новой коронавирусной инфекцией

Литвиненко Р.И.¹ • Велибеков Р.Т.¹ • Гайдук С.В.¹ • Жданов К.В.¹ • Нарольская Д.П.¹

Литвиненко Руслан Игоревич – канд. мед. наук, докторант кафедры военно-полевой терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8435-9958>

✉ 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, Российская Федерация. E-mail: litvius@yandex.ru

Велибеков Руслан Техранович – слушатель ординатуры по специальности «Терапия»¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1223-1194>. E-mail: mr.ruslan.velibekov@gmail.com

Гайдук Сергей Валентинович – д-р мед. наук, доцент, врио начальника кафедры и клиники военно-полевой терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1524-9493>. E-mail: gaiduksergey@mail.ru

Жданов Константин Валерьевич – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, начальник кафедры и клиники инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3679-1874>. E-mail: zhdanovkv.vma@gmail.com

Нарольская Дарья Петровна – слушатель ординатуры по специальности «Терапия»¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7405-3680>. E-mail: darya.narolskaya@mail.ru

Обоснование. Нейтрофильно-лейкоцитарный индекс (НЛИ) – независимый предиктор неблагоприятного исхода при стабильной ишемической болезни сердца, а также смертности у больных с острыми коронарными синдромами и декомпенсированной сердечной недостаточностью. В ряде исследований показана информативность НЛИ для прогнозирования тяжелого течения COVID-19. Не изучена вариабельность НЛИ при COVID-19 в зависимости от исходной соматической патологии, в частности заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Цель – оценить клиническую значимость НЛИ у стационарных пациентов с COVID-19 в зависимости от сопутствующей кардиальной патологии.

Материал и методы. В рамках ретроспективного количественного исследования проанализированы данные медицинской документации пациентов с диагнозом «новая коронавирусная инфекция» (подтвержден методом полимеразной цепной реакции), проходивших лечение в специализированном инфекционном стационаре в 2020–2022 гг. Диагностированную ранее кардиальную патологию определяли как ее наличие в анамнезе. Оценивали результаты инструментального и лабораторного обследования до лечения.

Результаты. В анализ включено 226 пациентов, медиана возраста – 50,0 (Q_1 – Q_3 : 42,0–63,0) года, из них 81,4% ($n = 184$) мужчин. У 94 (41,6%) пациентов не было ранее диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний. Гипертоническую болезнь на момент госпитализации имели 132 (58,4%), ишемическую болезнь сердца – 77 (34,1%), атеросклеротический и/или постинфарктный кардиосклероз – 82 (36,3%), хроническую сердечную недостаточность – 77 (34,1%) больных.

В общей группе исследования ($n = 226$) медиана НЛИ составила 2,6 (1,57–4,47). Чем больше был объем поражения легких (по данным компьютерной томографии при поступлении), тем выше

НЛИ ($p = 0,009$, критерий Краскела – Уоллиса). Установлена также взаимосвязь между величиной НЛИ и выраженностью дыхательной недостаточности ($p < 0,001$, критерий Краскела – Уоллиса). Медиана НЛИ у больных кардиальной патологией (вне зависимости от нозологии) была статистически значимо выше, чем аналогичный показатель у пациентов без ранее диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний: 3,30 (2,09–5,42) против 1,95 (1,42–3,62) ($p < 0,001$, U-критерий Манна – Уитни). Получены статистически значимые различия по величине НЛИ для каждого варианта кардиальной патологии при сравнении с пациентами без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе: для пациентов с гипертонической болезнью ($p < 0,001$, критерий Краскела – Уоллиса), ишемической болезнью сердца ($p < 0,001$, U-критерий Манна – Уитни), атеросклеротическим кардиосклерозом ($p = 0,001$, U-критерий Манна – Уитни), хронической сердечной недостаточностью ($p = 0,040$, критерий Краскела – Уоллиса).

Заключение. Нами подтвержден вклад сердечно-сосудистых заболеваний в течение COVID-19 и клиническое значение НЛИ как удобного лабораторного маркера, характеризующего тяжесть инфекционного процесса.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, воспалительный статус, COVID-19, SARS-CoV-2, нейтрофильно-лейкоцитарный индекс, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз

Для цитирования: Литвиненко РИ, Велибеков РТ, Гайдук СВ, Жданов КВ, Нарольская ДП. Оценка нейтрофильно-лейкоцитарного индекса у пациентов с кардиальной патологией и новой коронавирусной инфекцией. Альманах клинической медицины. 2023;51(1):59–65. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-006.

Поступила 21.02.2023; доработана 22.03.2023; принята к публикации 10.04.2023; опубликована онлайн 26.04.2023

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, Российская Федерация



СОVID-19 – инфекционное заболевание, вызванное одноцепочечным РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2, характеризующееся высокой степенью контагиозности, вероятностью развития нарушений функций органов и систем – острой дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганных поражений и других тяжелых осложнений [1, 2]. Повреждение эндотелиальных клеток, возникающее при инициации вируса, приводит к эндотелиальной дисфункции с рекрутированием иммунных клеток, вызывая дальнейшую иммунную активацию [3, 4]. Установлено наличие связи между тяжелыми и летальными случаями COVID-19 и значительным увеличением количества лейкоцитов, маркеров дисфункции печени и почек, мочевины крови, креатинина, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, D-димера, кальпротектина и интерлейкина 6 (ИЛ-6), а также низким количеством лимфоцитов и тромбоцитов [5, 6]. Гипервоспалительная реакция в ответ на SARS-CoV-2 приводит к быстрому утяжелению течения заболевания и худшим исходам у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии [7, 8]. Воспалительный статус определяют по повышенным значениям ИЛ-1, ИЛ-8, С-реактивного белка, биохимических и клеточных показателей периферической крови, в том числе количества нейтрофилов к лимфоцитам, тромбоцитов к лимфоцитам, лимфоцитов к моноцитам [9–12].

Тяжелое течение COVID-19 ассоциировано с наличием у пациентов сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС) и другой кардиальной патологии [13, 14]. В свою очередь, гипоксемия и гемодинамические нарушения, возникающие при COVID-19, способствуют повреждению миокарда, нарушению микроциркуляции и развитию тромбозов, что утяжеляет течение сопутствующей патологии [15–17]. По некоторым данным, повышение в биохимическом анализе крови уровня маркеров повреждения как миокарда, так и воспаления выступает предиктором летального исхода у пациентов с COVID-19 [18, 19].

Роль воспалительных маркеров у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями изучена хорошо, установлено наличие тесной связи между ними. К гематологическим воспалительным индексам относится и нейтрофильно-лейкоцитарный (НЛИ), рассчитываемый путем деления абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное количество лимфоцитов

в периферической крови [11, 12]. НЛИ – независимый прогностический фактор неблагоприятного исхода заболевания при стабильной ИБС, а также смертности у больных с острыми коронарными синдромами. Повышение значений НЛИ ассоциируется с увеличением частоты декомпенсированной сердечной недостаточности и смертности в долгосрочном периоде [20, 21]. У пациентов с разными онкологическими заболеваниями, включая рак пищевода, желудка, молочной железы, высокий НЛИ, определенный на этапе до лечения, был предиктором общей выживаемости [22, 23].

Цель настоящего исследования – оценить клиническую значимость НЛИ у стационарных пациентов с диагностированным COVID-19 в зависимости от сопутствующей кардиальной патологии.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации (историй болезни) взрослых пациентов, поступивших в 2020–2022 гг. в клинику военно-полевой терапии и инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с диагнозом «новая коронавирусная инфекция» (код Международной классификации болезней 10-го пересмотра U07.1).

Критериями включения были возраст более 18 лет, положительный результат теста полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2, наличие результатов компьютерной томографии (КТ) при поступлении (для определения объема поражения легких). Критериями исключения служили записи в медицинских картах стационарного больного об онкогематологическом заболевании любой стадии, беременности, лактации, тяжелых нарушениях функций печени и почек, летальном исходе в течение прохождения терапии.

Оценивали клинико-анамнестические характеристики пациентов, включая наличие в анамнезе ранее диагностированной кардиальной патологии: гипертонической болезни, ИБС, атеросклеротического кардиосклероза и сердечной недостаточности. Объем поражения легких определяли по результатам КТ при поступлении в лечебные учреждения. Всем пациентам рассчитывали НЛИ как отношение абсолютно-го количества нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови. Определение количества нейтрофилов и лейкоцитов, необходимых для расчета НЛИ, проводилось на аппарате ELite 3 (Чехия) на этапе до лечения.



Величина нейтрофильно-лейкоцитарного индекса у различных групп стационарных пациентов с новой коронавирусной инфекцией до лечения

Показатель	Категория	НЛИ			Значение <i>p</i>
		Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Объем поражения легких (по результатам КТ)	Отсутствие	2,56	1,56–3,66	64	0,009 P _{4-я степень} – 1-я степень = 0,039
	1-я степень	2,24	1,44–3,91	72	
	2-я степень	2,66	1,54–4,83	54	
	3-я степень	3,00	2,04–5,61	28	
	4-я степень	8,93	3,17–11,04	8	
Дыхательная недостаточность	Отсутствие	2,51	1,55–3,85	198	< 0,001 P _{1-я степень} – отсутствие = 0,011 P _{2-я степень} – отсутствие = 0,011
	1-я степень	4,18	2,97–8,74	20	
	2-я степень	10,43	7,86–12,89	6	
	3-я степень	18,59	10,82–26,37	2	
Гипертоническая болезнь	Отсутствие	1,95	1,42–3,62	94	< 0,001 P _{3-я стадия} – отсутствие < 0,001
	I стадия	2,68	1,99–5,01	19	
	II стадия	2,88	1,91–5,28	36	
	III стадия	4,63	2,97–6,10	77	
Ишемическая болезнь сердца	Отсутствие	2,47	1,47–3,66	149	< 0,001
	Наличие	3,55	2,08–5,42	77	
Атеросклеротический кардиосклероз	Отсутствие	2,50	1,46–3,79	144	0,001
	Наличие	3,53	2,09–5,36	82	
Хроническая сердечная недостаточность	Отсутствие	2,52	1,51–4,10	149	0,040
	I стадия	3,19	2,35–4,50	44	
	IIA стадия	4,78	2,06–6,10	31	
	IIB стадия	4,42	4,03–4,80	2	

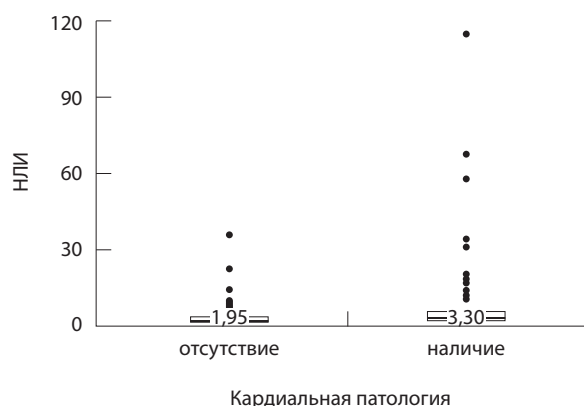
КТ – компьютерная томография, НЛИ – нейтрофильно-лейкоцитарный индекс

В общую группу исследования вошли 226 пациентов. Подгрупповой анализ проводили в зависимости от объема поражения легких (КТ-1 – для объема поражения до 25%, КТ-2 – до 50%, КТ-3 – до 75% и КТ-4 – для пациентов с объемом поражения легочной ткани более 75%), наличия дыхательной недостаточности, кардиальной патологии.

Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург (протокол № 274 от

24.01.2023). Информированное согласие на обследование и лечение было получено от всех пациентов.

Статистический анализ осуществляли с использованием программы StatTech v.3.0.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего



Нейтрофильно-лейкоцитарный индекс (НЛИ) в зависимости от наличия ранее диагностированной кардиальной патологии; $p < 0,001$ (U-критерий Манна – Уитни)

и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна – Уитни; трех и более групп – критерия Краскела – Уоллиса; апостериорные сравнения выполнялись с использованием критерия Данна с поправкой Холма.

Результаты

Среди 226 пациентов, данные которых включены в анализ, мужчин было 81,4% ($n = 184$), женщин – 18,6% ($n = 42$). Медиана возраста составила 50,0 (42,0–63,0) года.

В общей группе исследования медиана НЛИ равнялась 2,6 (1,57–4,47). Минимальное значение НЛИ было 0, максимальное – 115.

Как видно из данных таблицы, получены статистически значимые различия НЛИ у пациентов в зависимости от объема поражения легочной ткани, наличия гипертонической болезни, ИБС, атеросклеротического кардиосклероза и выраженности сердечной недостаточности. Чем больше был объем поражения легких, тем более высокий НЛИ определялся. У пациентов с более высокими значениями НЛИ мы можем предполагать наличие более выраженной дыхательной недостаточности. На фоне подтвержденной новой коронавирусной инфекции у пациентов с гипертонической болезнью НЛИ был выше, чем у пациентов, не страдающих этим заболеванием. У пациентов с более поздними стадиями гипертонической болезни величина НЛИ была больше. В случае наличия ИБС НЛИ был выше, чем у пациентов

без ИБС. У пациентов с ранее выявленным (по данным представленной медицинской документации) атеросклеротическим кардиосклерозом НЛИ был больше, чем у больных без атеросклеротического кардиосклероза. То же наблюдали и при хронической сердечной недостаточности.

В целом НЛИ у госпитализированных больных COVID-19 с кардиальной патологией (вне зависимости от нозологии) был статистически значимо выше, чем аналогичный показатель у таких же пациентов, но без ранее диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний (рисунок).

Обсуждение

В данном исследовании мы показали вклад кардиальной патологии в развитие гипервоспалительной реакции при COVID-19.

К настоящему времени опубликован ряд исследований, посвященных изучению НЛИ у пациентов с COVID-19 [24], а также при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях [25]. В связи со способностью вируса SARS-CoV-2 проникать в лимфатические органы и изменять уровень воспалительных цитокинов (что может приводить к апоптозу лимфоцитов), у больных с тяжелым течением COVID-19 регистрируют низкое количество лимфоцитов и увеличенное количество нейтрофилов, то есть повышение НЛИ [5]. Это свидетельствует о нарушении адаптационных механизмов организма и избыточной воспалительной реакции, вследствие которой поражается легочная ткань и развивается дыхательная недостаточность. Таким образом, повышение НЛИ указывает на неблагоприятное течение новой коронавирусной инфекции.

Причиной ухудшения течения коронавирусной инфекции у пациентов с кардиальной патологией может быть исходная гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, характерная для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с повышенной экспрессией рецепторов ангиотензинпревращающего фермента-2, служащими входными воротами инфекции в клетку. Высвобождение воспалительных цитокинов приводит к нарушению функции миокарда путем прямого повреждения, что, в свою очередь, взаимно утяжеляет течение как новой коронавирусной инфекции, так и заболеваний сердечно-сосудистой системы. В целом мы можем предполагать, что исходно высокие показатели НЛИ



при COVID-19 также оказывают влияние на течение сердечно-сосудистой патологии в дальнейшем, однако эта гипотеза не проверялась в данной работе.

Использование НЛИ, по нашему мнению, перспективно, поскольку измерение не является затратным и длительным по времени. НЛИ в качестве легкодоступного лабораторного маркера может применяться врачами первичного звена на уровне поликлинической помощи и приемного отделения стационаров [26, 27].

К ограничениям настоящего исследования следует отнести его ретроспективный характер, а также установление наличия сердечно-сосудистой патологии по данным анамнеза заболевания пациентов и медицинской документации. Ограничением выступает и отсутствие в исследовании пациентов, проходивших лечение амбулаторно, что исключает из выборки бессимптомное и легкое течение COVID-19, а также

исключение из анализа пациентов, заболевание которых закончилось летальным исходом.

Заключение

Результаты нашего исследования показали, что чем выше был НЛИ у пациента с COVID-19 на момент поступления в стационар, тем больший объем поражения легких определялся по данным КТ. Установлена также взаимосвязь между величиной НЛИ и выраженностью дыхательной недостаточности. При этом у пациентов с кардиальной патологией в целом и для каждого ее варианта в отдельности отмечены более высокие показатели НЛИ по сравнению с пациентами без диагностированных ранее сердечно-сосудистых заболеваний. Полученные данные подтверждают вклад сердечно-сосудистых заболеваний в течение COVID-19 и клиническое значение НЛИ как удобного лабораторного маркера, характеризующего тяжесть инфекционного процесса. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Р.И. Литвиненко – дизайн клинической части исследования, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста;

Р.Т. Велибеков – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста, статистическая обработка результатов; С.В. Гайдук – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; К.В. Жданов – концепция и дизайн статьи, редактирование текста; Д.П. Нарольская – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация результатов исследования. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Ali HS, Ananthegowda DC, Ebrahim EMA, Kannappilly N, Al Wraidat M, Mohamed AS, Khatib MY. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of clinical outcomes in critically ill COVID-19 patients: A retrospective observational study. *Health Sci Rep.* 2022;5(5):e844. doi: 10.1002/hsr2.844.
- Ardestani SK, Salehi MR, Attaran B, Hashemi SM, Sadeghi S, Ghaffarpour S, Tuserkani F, Ghazanfari T. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and Derived NLR Combination: A Cost-effective Predictor of Moderate to Severe COVID-19 Progression. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2022;21(3):241–253. doi: 10.18502/ijaai.v21i3.9798.
- Chapanduka ZC, Abdullah I, Allwood B, Koegelenberg CF, Iruken E, Lalla U, Zemlin AE, Masha TE, Erasmus RT, Jalavu TP, Ngah VD, Yawale A, Sigwadhi LN, Baines N, Tamuzi JL, McAllister M, Barasa AK, Magutu VK, Njeru C, Amayo A, Wanjiru Mureithi MW, Mungania M, Sono-Setati M, Zumla A, Nyasulu PS. Haematological predictors of poor outcome among COVID-19 patients admitted to an intensive care unit of a tertiary hospital in South Africa. *PLoS One.* 2022;17(11):e0275832. doi: 10.1371/journal.pone.0275832.
- Güllü UU, İpek S, Güngör Ş, Yurttutan S, Demiray Ş. Haematological parameters predicting cardiac involvement in children with COVID-19 infection. *J Paediatr Child Health.* 2022;58(12):2236–2242. doi: 10.1111/jpc.16203.
- Ayalew G, Mulugeta B, Haimanot Y, Adane T, Bayleyegn B, Abere A. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Can Predict the Severity in COVID-19 Patients from Ethiopia: A Retrospective Study. *Int J Gen Med.* 2022;15:7701–7708. doi: 10.2147/IJGM.S383558.
- Keykavousi K, Nourbakhsh F, Abdollahpour N, Fazeli F, Sedaghat A, Soheili V, Sahebkar A. A Review of Routine Laboratory Biomarkers for the Detection of Severe COVID-19 Disease. *Int J Anal Chem.* 2022;2022:9006487. doi: 10.1155/2022/9006487.
- Asghar MS, Akram M, Yasmin F, Najeem H, Naeem U, Gaddam M, Jafri MS, Tahir MJ, Yasin I, Mahmood H, Mehmood Q, Marzo RR. Comparative analysis of neutrophil to lymphocyte ratio and derived neutrophil to lymphocyte ratio with respect to outcomes of in-hospital coronavirus disease 2019 patients: A retrospective study. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:951556. doi: 10.3389/fmed.2022.951556.
- Sarkar S, Khanna P, Singh AK. The Impact of Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med.* 2022;37(7):857–869. doi: 10.1177/08850666211045626.
- Некрасова ЛА, Джайн М, Губенко НС, Будко АА, Самоходская ЛМ, Орлова ЯА, Камалов АА. Возможность использования показателей клинического анализа крови в оценке воспалительного статуса пациентов с COVID-19. *Клиническая прак-*



- тика. 2022;13(1):14–21. doi: 10.17816/clinpract80111. [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. Russian. doi: 10.17816/clinpract80111.]
10. Long X, Zhang T, Duan S. Diagnostic value of neutrophil-to-lymphocyte, lymphocyte-to-monocyte and platelet-to-lymphocyte ratio among patients with COVID-19 pneumonia: A retrospective study. *Pak J Med Sci*. 2022;38(5):1118–1125. doi: 10.12669/pjms.38.5.5798.
11. Борисова ЛВ, Рукавишников АС, Пушкин АС, Ахмедов ТА, Яковлев ВВ. Роль гематологических показателей в качестве предикторов летального исхода у пациентов пожилого и старческого возраста в госпитальном периоде. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020;40(6):89–98. doi: 10.15372/SSMJ20200609. [Borisova LV, Rukavishnikova SA, Pushkin AS, Ahmedov TA, Yakovlev VV. [The role of hematological parameters as predictors of mortality in elderly patients in the hospital period]. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;40(6):89–98. Russian. doi: 10.15372/SSMJ20200609.]
12. Curran FM, Bhalraam U, Mohan M, Singh JS, Anker SD, Dickstein K, Doney AS, Filippatos G, George J, Metra M, Ng LL, Palmer CN, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Lang CC, Mordi IR. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and outcomes in patients with new-onset or worsening heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2021;8(4):3168–3179. doi: 10.1002/ehf2.13424.
13. Джиоева ОН, Драпкина ОМ. Особенности ультразвукового исследования сердца у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(3):270–276. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-270-276. [Dzhioeva ON, Drapkina OM. [Heart ultrasound in COVID-19]. *Arterial Hypertension*. 2020;26(3):270–276. Russian. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-270-276.]
14. Коростовцева ЛС, Ротарь ОП, Конради АО. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? *Артериальная гипертензия*. 2020;26(2):124–132. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132. [Korostovtseva LS, Rotar OP, Konradi AO. [COVID-19: what are the risks in hypertensive patients?]. *Arterial Hypertension*. 2020;26(2):124–132. Russian. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132.]
15. Барбараш ОЛ, Каретникова ВН, Кашталап ВВ, Зверева ТН, Кочергина АМ. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(2):17–28. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28. [Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalap VV, Zvereva TN, Kochergina AM. [New coronavirus disease (COVID-19) and cardiovascular disease]. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):17–28. Russian. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28.]
16. Старицкова АА, Цыганкова ОВ, Хидирова ЛД, Старицков АА, Литвиненко ПИ. Кардиометаболические нарушения при SARS-CoV-2-инфекции и постковидном синдроме. *Лечащий врач*. 2022;(3):49–58. doi: 10.51793/OS.2022.25.3.008. [Starichkova AA, Tsygankova OV, Khidirova LD, Starichkov AA, Litvinenko PI. [Cardiometabolic disorders in SARS-CoV-2 infection and post-COVID syndrome]. *Lechaschi Vrach [Consulting Physician]*. 2022;(3):49–58. Russian. doi: 10.51793/OS.2022.25.3.008.]
17. Вайсберг АР, Фомин ИВ, Поляков ДС, Омарова ЮВ. Влияние пандемии COVID-19 на прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4842. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4842. [Vaisberg AR, Fomin IV, Polyakov DS, Omarova YuV. [Contribution of the COVID-19 pandemic to the prognosis of patients with class III–IV heart failure]. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4842. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4842.]
18. Потешкина НГ, Ковалевская ЕА, Зельтун-Абрамов ЕМ, Сванадзе АМ, Паршин ВВ, Карасёв АА, Шашкина ЯР, Вдовенко ИА, Ибрагимова АМ. Миокардит, ассоциированный с COVID-19. Клинический случай. Лечебное дело. 2022;(1):109–114. doi: 10.24412/2071-5315-2022-12479. [Poteschkina NG, Kovalevskaya EA, Zeltyn-Abramov EM, Svanadze AM, Parshin VV, Karasev AA, Shashkina YaR, Vdovenko IA, Ibragimova AM. COVID-19 Associated Myocarditis. *Clinical Case Report. Lechebnoe Delo [Medical Care]*. 2022;(1):109–114. Russian. doi: 10.24412/2071-5315-2022-12479.]
19. Вахненко ЮВ, Коротких АВ, Багдасарян ЕА. Повреждение миокарда при новой коронавирусной инфекции (обзор литературы). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2021;(82):129–145. doi: 10.36604/1998-5029-2021-82-129-145. [Vakhnenko YuV, Korotkikh AV, Bagdasaryan EA. [Myocardial damage in new coronavirus infection (review)]. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2021;(82):129–145. Russian. doi: 10.36604/1998-5029-2021-82-129-145.]
20. Шамес ДВ, Галявич АС, Галеева ЗМ, Балеева ЛВ. Предсказательная ценность препроцедурных лабораторных данных у пациентов с рестенозами коронарных артерий в различных типах стентов. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(3):54–59. doi: 10.15829/1560-4071-2019-3-54-59. [Shames DV, Galyavich AS, Galeeva ZM, Baleeva LV. [The predictive value of preprocedural laboratory data in patients with coronary artery restenosis in various types of stents]. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(3):54–59. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2019-3-54-59.]
21. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(5):573–577. doi: 10.1586/14779072.2016.1154788.
22. Ethier JL, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res*. 2017;19(1):2. doi: 10.1186/s13058-016-0794-1.
23. Inoue Y, Fujishima M, Ono M, Masuda J, Ozaki Y, Maeda T, Uehiro N, Takahashi Y, Kobayashi T, Sakai T, Osako T, Ueno T, Ohno S. Clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in oligometastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;196(2):341–348. doi: 10.1007/s10549-022-06726-w.
24. Бородулина ЕА, Васнева ЖП, Вдоушкина ЕС, Бородулин БЕ, Поваляева ЛВ. Особенности гематологических и гемостазиологических показателей при коронавирусной инфекции COVID-19 и внебольничной пневмонии. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(1):40–47. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.6. [Borodulina EA, Vasneva ZP, Vdoushkina ES, Borodulin BE, Povalyaeva LE. [Features of Hematological and Hemostasiological Parameters in Coronavirus Infection COVID-19 and Community-Acquired Pneumonia]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(1):40–47. Russian. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.6.]
25. Чаулин АМ, Григорьева ЮВ, Павлова ТВ, Дупляков ДВ. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3923. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3923. [Chaulin AM, Grigorieva YuV, Pavlova TV, Duplyakov DV. [Diagnostic significance of complete blood count in cardiovascular patients]. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3923. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3923.]
26. Ghojghi H, Mohammadshahi J, Javaheri N, Fouladi N, Mirzazadeh Y, Aslani MR. Role of leukocytes and systemic inflammation indexes (NLR, PLR, MLP, dNLR, NLRP, AISI, SIR-I, and SII) on admission predicts in-hospital mortality in non-elderly and elderly COVID-19 patients. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:916453. doi: 10.3389/fmed.2022.916453.
27. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5–14. English, Slovak.



Evaluation of the neutrophil-leukocyte index in patients with cardiac disorders and new coronavirus infection

R.I. Litvinenko¹ • R.T. Velibekov¹ • S.V. Gaiduk¹ • K.V. Zhdanov¹ • D.P. Narolskaya¹

Background: The neutrophil-leukocyte index (NLI) is an independent predictor of an unfavorable outcome in stable ischemic heart disease, as well as of mortality in patients with acute coronary syndromes and uncontrolled heart failure. A number of studies have shown the informative value of NLI for the prediction of severe course of COVID-19. NLI variability in COVID-19 with comorbid baseline physical diseases and cardiovascular disorders in particular, has not been studied.

Aim: To evaluate the clinical value of NLI in hospitalized patients with COVID-19 depending on their concomitant cardiac disorders.

Materials and methods: In this retrospective quantitative study we have analyzed the data from medical files of the patients with the diagnosis of new coronavirus infection confirmed by polymerase chain reaction, treated in a specialized in-patient department of infectious diseases in 2020 to 2022. Previously diagnosed cardiac disorders were defined as any past history of these disorders. The results of instrumental and laboratory work-up were assessed before treatment.

Results: The analysis included 226 patients with median age of 50.0 (Q₁–Q₃: 42.0–63.0) years, with 81.4% (n=184) of them being men. Ninety four (41.6%) patients had no previously diagnosed cardiovascular disorders. Arterial hypertension by the time of admittance was present in 132 (58.4%), ischemic heart disease, in 77 (34.1%), atherosclerotic and/or post-infarct cardiosclerosis, in 82 (36.3%), and chronic heart failure, in 77 (34.1%) of the patients.

In the total study group (n=226) the median NLI was 2.6 (1.57–4.47). The larger was the volume of the lung involvement (assessed by computed

tomography at admittance), the higher was NLI (p=0.009, Kruskal-Wallis test). There was an association between the NLI value and the degree of respiratory failure (p<0.001, Kruskal-Wallis test). Median NLI in the patients with cardiac disorders (irrespective of their nosology) was significantly higher than that in the patients without any history of cardiovascular problems: 3.30 (2.09–5.42) versus 1.95 (1.42–3.62) (p<0.001, Mann-Whitney U-test). We found significant difference in the NLI values for each type of cardiac disorders, compared to that in the patients without history of cardiovascular disorders, including for the patients with arterial hypertension (p<0.001, Kruskal-Wallis test), ischemic heart disease (p<0.001, Mann-Whitney U-test), atherosclerotic cardiosclerosis (p=0.001, Mann-Whitney U-test), and chronic heart failure (p=0.040, Kruskal-Wallis test).

Conclusion: We have confirmed the contribution of cardiovascular disorders to the course of COVID-19 and the clinical value of NLI as a convenient laboratory marker of the severity of infectious disease.

Key words: cardiovascular diseases, inflammatory status, COVID-19, SARS-CoV-2, neutrophil-leukocyte index, ischemic heart disease, atherosclerosis

For citation: Litvinenko RI, Velibekov RT, Gaiduk SV, Zhdanov KV, Narolskaya DP. Evaluation of the neutrophil-leukocyte index in patients with cardiac disorders and new coronavirus infection. Almanac of Clinical Medicine. 2023;51(1):59–65. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-006.

Received 21 February 2023; revised 22 March 2023; accepted 10 April 2023; published online 26 April 2023

Ruslan I. Litvinenko – MD, PhD, Doctoral Student, Chair of Military Field Therapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8435-9958>

✉ Ul. Akademika Lebedeva 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation.
E-mail: litvius@yandex.ru

Ruslan T. Velibekov – Student, Residency in Specialty "Therapy"¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1223-1194>.

E-mail: mr.ruslan.velibekov@gmail.com

Sergey V. Gaiduk – MD, PhD, Associate Professor, Acting Head of Chair and Clinic of Military Field Therapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1524-9493>. E-mail: gaiduksergey@mail.ru

Konstantin V. Zhdanov – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Head of Chair and Clinic of Infectious diseases (with a Course of Medical Parasitology and Tropical Diseases)¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3679-1874>.
E-mail: zhdanovkv.vma@gmail.com

Darya P. Narolskaya – Student, Residency in Specialty "Therapy"¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7405-3680>. E-mail: darya.narolskaya@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

R.I. Litvinenko, design of the clinical part of the study, analysis and interpretation of the results, text writing and editing; R.T. Velibekov, data collection and management, analysis and interpretation of the results, text writing, statistical analysis; S.V. Gaiduk, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript; K.V. Zhdanov, the paper concept and design, text editing; D.P. Narolskaya, data collection and management, analysis and interpretation of the results. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; ul. Akademika Lebedeva 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation



Журнал
«Альманах клинической медицины»
доступен на сайте:

almclinmed.ru

Возможности для читателей:

- свободный доступ к архиву журнала
- удобство поиска: по ключевым словам, по выпускам, по авторам, по заглавиям

Возможности для авторов:

- ознакомиться с планом выпусков журнала на год и выбрать тематический номер для подачи рукописи
- изучить правила для авторов, подробно регламентирующие требования к статье
- отправить статью в выбранный номер через личный кабинет
- оставить комментарий для редакторов
- отслеживать количество просмотров своих публикаций в журнале и ссылки на них в личном кабинете

