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

# АЛЬМАНАХ
## Клинической Медицины

51 (3) • 2023

Сравнительная оценка компьютерной и магнитно-резонансной томографии в выявлении холестеатомы среднего уха

Винкристиновая полинейропатия у детей с острым лимфобластным лейкозом: взаимосвязь с генетическим вариантом rs924607 в гене *CEP72*

Возможности нейровизуализационных и нейрофизиологических методов диагностики в комплексной оценке поражения лицевого нерва

Взаимосвязь стероидного метаболома мочи с течением адренокортикального рака

Информативность неинвазивных методов оценки фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом В на фоне противовирусной терапии аналогами нуклеозидов и нуклеотидов

Диагностические возможности конусно-лучевой компьютерной томографии при повреждениях шейного отдела позвоночника у детей

*CASQ2*: клинико-генетические особенности катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии в трех семьях

# АЛЬМАНАХ
## 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 • № 3 • 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)

Ответственный редактор

**Парпара Олеся Анатольевна** (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Алексеенко 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)
**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)

Альманах клинической медицины.
2023; 51 (3)

# Содержание

## Оригинальные статьи

*Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Шафигуллина З.Р., Калугина В.В., Малеваная Е.В., Стрельникова Е.Г., Буйнова М.О., Лисицын А.А., Кушлинский Н.Е.*

**Взаимосвязь стероидного метаболома мочи с течением адренокортикального рака** ..... **143**

*Степанова Е.А., Гаров Е.В.*

**Сравнительная оценка компьютерной и магнитно-резонансной томографии в выявлении холестеатомы среднего уха** ..... **154**

*Корякина О.В., Ковтун О.П., Цаур Г.А., Цыганко Е.В., Фечина Л.Г., Базарный В.В.*

**Винкристиновая полинейропатия у детей с острым лимфобластным лейкозом: взаимосвязь с генетическим вариантом rs924607 в гене *CEP72*** ..... **163**

*Нгуен Т.Х., Ильченко Л.Ю., Мельникова Л.И., Кюрегян К.К., Гордейчук И.В.*

**Информативность неинвазивных методов оценки фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом В на фоне противовирусной терапии аналогами нуклеозидов и нуклеотидов** ..... **171**

## Клинические наблюдения

*Марченко Н.В., Новокшонов Д.Ю., Ирикова М.А., Шевченко Е.Ю., Дубицкий Д.Л., Войтенков В.Б., Алхазишвили А.В., Скрипченко Е.Ю.*

**Возможности электронейромиографии, диагностической транскраниальной магнитной стимуляции и мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в комплексной оценке поражения лицевого нерва: обзор литературы и серия клинических наблюдений** ..... **180**

*Кульбачинская Е.К., Березницкая В.В.*

***CASQ2*: клинико-генетические особенности катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии в трех семьях** ..... **192**

*Еренков И.О., Воронин В.А.*

**Диагностические возможности конусно-лучевой компьютерной томографии при повреждениях шейного отдела позвоночника у детей: описание двух наблюдений** ..... **200**

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
E-mail: o.parpara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

Редактор-корректор: Л.Ю. Заранкина. Дизайн и верстка: Ю.В. Дорошина. Дата выхода в свет 07.08.2023. Формат 60×84/8. Гарнитура Minion Pro. Печать цифровая.
Тираж 200 экз. Заказ № 10/23. Отпечатано: ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, Российская Федерация

# 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 3 • 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. Wolffenbuttel,** MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism (Groningen, Netherlands)

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

Almanac of Clinical Medicine.
2023; 51 (3)

# Content

## Articles

*L.I. Velikanova, N.V. Vorokhobina, Z.R. Shafigullina, V.V. Kalugina, E.V. Malevanaya, E.G. Strelnikova, M.O. Buinova, A.A. Lisitsyn, N.E. Kushlinskii*

**The relationship between urine steroid metabolome and the course of adrenocortical cancer** ..... **143**

*E.A. Stepanova, E.V. Garov*

**Comparative assessment of computed tomography and magnetic resonance imaging in the identification of the middle ear cholesteatoma** ..... **154**

*O.V. Koryakina, O.P. Kovtun, G.A. Tsaur, E.V. Tsyganko, L.G. Fechina, V.V. Bazarnyi*

**Vincristine polyneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia: the association with the hereditary rs924607 polymorphism in the *CEP72* gene** ..... **163**

*T.H. Nguyen, L.Yu. Ilchenko, L.I. Melnikova, K.K. Kyuregyan, I.V. Gordeychuk*

**The informative value of noninvasive tools for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients under antiviral treatment with nucleoside and nucleotide analogues** ..... **171**

## Clinical Cases

*N.V. Marchenko, D.Yu. Novokshonov, M.A. Irikova, E.Yu. Shevchenko, D.L. Dubitsky, V.B. Voitenkov, A.V. Alkhazishvili, E.Yu. Skripchenko*

**The potential of electromyography, diagnostic transcranial magnetic stimulation, and multiparametric magnetic resonance imaging in the combinatory assessment of facial nerve disorders: a literature review and clinical case series** ..... **180**

*E.K. Kulbachinskaya, V.V. Bereznitskaya*

***CASQ2*: clinical and genetic insights into catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia across three families** ..... **192**

*I.O. Erenkov, V.A. Voronin*

**The diagnostic potential of cone beam computed tomography for cervical spine injuries in children: a review of two reports** ..... **200**

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, recommended 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.parpara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

Оригинальная статья

# Взаимосвязь стероидного метаболома мочи с течением адренокортикального рака

Великанова Л.И.[1] • Ворохобина Н.В.[1] • Шафигуллина З.Р.[1] • Калугина В.В.[1] • Малеваная Е.В.[1] • Стрельникова Е.Г.[1] • Буйнова М.О.[1] • Лисицын А.А.[1] • Кушлинский Н.Е.[2]

**Великанова Людмила Иосифовна** – д-р биол. наук, профессор, заведующая научно-исследовательской лабораторией хроматографии[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9352-4035
✉ 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация.
E-mail: velikanova46@gmail.com

**Ворохобина Наталья Владимировна** – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9574-105X. E-mail: natvorokh@mail.ru

**Шафигуллина Зульфия Ривгатовна** – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8292-8504. E-mail: zula183@mail.ru

**Калугина Валентина Викторовна** – аспирант кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2812-6911. E-mail: kaluginavav@gmail.com

**Малеваная Екатерина Валерьевна** – канд. хим. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории хроматографии[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0880-0814. E-mail: e.malevanaia@gmail.com

**Стрельникова Елена Геннадьевна** – канд. хим. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории хроматографии[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1208-8092.
E-mail: lstrelnikova@inbox.ru

**Буйнова Мария Олеговна** – аспирант кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова[1]; ORCID: https://orcid.org/0009-0007-7239-2620.
E-mail: maria9966@mail.ru

**Лисицын Александр Александрович** – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии им. И.И. Грекова[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2045-0044.
E-mail: 9213244516@mail.ru

**Кушлинский Николай Евгеньевич** – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3898-4127.
E-mail: kne3108@gmail.com

**Обоснование.** Адренокортикальный рак (АКР) – редкое заболевание, характеризующееся агрессивным течением и быстрым метастазированием. Для определения тактики лечения важное значение имеет ранняя диагностика заболевания и развития метастазов. Исследование стероидных профилей мочи (СПМ) с помощью газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) – высокочувствительный и специфический биомаркерный метод, позволяющий дифференцировать доброкачественные опухоли от злокачественных, с очевидной перспективой для диагностики пациентов с инциденталомами надпочечников. В нашем предыдущем исследовании установлено отсутствие различий в экскреции с мочой тетрагидро-11-дезоксикортизола (THS), 5-ene-прегненов и соотношения 3α,16,20-прегнентриол/3β,16,20-прегнентриол (3α,16,20-dP3/3β,16,20-dP3) у больных АКР с метастазами в раннем послеоперационном периоде по сравнению с показателями больных АКР в дооперационном периоде. Стадии заболевания и размер первичной опухоли у больных АКР в данном исследовании мы не учитывали.

**Цель** – выявить характерные особенности метаболома стероидов мочи методом ГХ-МС у больных АКР с I–IV стадиями до хирургического лечения для определения ранних признаков метастазов и взаимосвязи нарушений адреналового стероидогенеза со стадиями заболевания.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных исследования СПМ 59 больных АКР с I–IV стадиями заболевания с суммой баллов по шкале L.M. Weiss ≥ 3 по данным патоморфологического исследования послеоперационного материала. Синдром Кушинга диагностировали методами иммуноанализа у 28 (47,6%) больных АКР. Стадию заболевания устанавливали на основании результатов визуализирующих методов обследования и послеоперационного гистологического исследования по классификации ENSAT. I стадия была у 8, II стадия – у 26, III стадия – у 14, IV стадия – у 11 больных. Группу контроля составили 28 здоровых доноров. Методом ГХ-МС исследовали СПМ больных АКР до проведения хирургического лечения на газовом хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS-TQ8050.

**Результаты.** Первый вариант изменений в стероидном метаболоме мочи, характеризующийся увеличением экскреции с мочой дегидроэпиандростерона (DHEA) и THS, установлен у 10 (90,9%) больных АКР с IV стадией и у 20 (50%) пациентов в объединенной группе со II и III стадиями; четвертый вариант, связанный с отсутствием различий экскреции с мочой андрогенов и THS с показателями здоровых доноров, – у больных АКР с I стадией заболевания. Только у больных АКР с I стадией получено увеличение соотношения прегнандиола (P2) к прегнантриолу в сравнении с показателями здоровых доноров. Определены 100% чувствительность и специфичность пороговых значений экскреции с мочой THS > 867 мкг/сут, 3β,16,20-dP3 > 300 мкг/сут и соотношения 3α,16,20-dP3/3β,16,20-dP3 < 1,6 для диагностики IV стадии АКР до хирургического лечения и для выявления ранних признаков метастазов. Получены положительные корреляционные связи 16-оксо-андростендиола, THS и прогестагенов, отрицательная корреляционная связь соотношения 3α,16,20-dP3/3β,16,20-dP3 со стадией заболевания.

**Заключение.** Методом ГХ-МС установлено, что экскреция с мочой THS, DHEA и его метаболитов, P2, 5-ene-прегненов и соотношения 3α,16,20-dP3/3β,16,20-dP3 служат важными биохимическими маркерами стадий АКР и показателями для прогнозирования развития метастазов.

**Ключевые слова:** стадии адренокортикального рака, метастазы, газовая хромато-масс-спектрометрия, стероидный метаболом мочи

**Для цитирования:** Великанова ЛИ, Ворохобина НВ, Шафигуллина ЗР, Калугина ВВ, Малеваная ЕВ, Стрельникова ЕГ, Буйнова МО, Лисицын АА, Кушлинский НЕ. Взаимосвязь стероидного метаболома мочи с течением адренокортикального рака. Альманах клинической медицины. 2023;51(3):143–153. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-018.

Поступила 03.06.2023; доработана 04.07.2023; принята к публикации 10.07.2023; опубликована онлайн 14.07.2023

[1] ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация

[2] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

Адренокортикальный рак (АКР) – редкая опухоль коркового вещества надпочечников [1]. Стадия заболевания определяется согласно классификации Европейского общества по изучению опухолей надпочечников (англ. European Network for the Study of Adrenal Tumors Classification, ENSAT, 2009) [2] и классификации TNM Американского объединенного комитета по раку и Союза международного контроля над раком 8-го пересмотра (англ. American Joint Committee on Cancer / Union for International Cancer Control, AJCC/UICC 8, 2017) [3]. У больных с I стадией размер опухоли не превышает 5 см, больший размер адренокарциномы отличает пациентов со II стадией, локальная инвазия опухоли и/или метастазы в лимфатические узлы, опухолевый тромбоз нижней полой вены или почечной вены наблюдаются у пациентов с III стадией заболевания, отдаленные метастазы опухоли – у больных с IV стадией [2]. При установлении диагноза I и II стадии определяются у 50–60% больных, III стадия – у 20%, наличие дистальных метастазов – у 20–30% пациентов. Необходимо отметить, что на I стадии заболевание выявляется редко, всего у 3–5% больных, что связано с высокой скоростью роста опухоли [4]. Стадия заболевания считается одним из важнейших прогностических клинических параметров больных АКР.

В настоящее время наиболее информативными для изучения метаболизма стероидных гормонов признаны хроматографические методы анализа [5-8]. Исследование стероидных профилей мочи (СПМ) методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) дает возможность изучить метаболомику большого спектра андрогенов, глюкокортикоидов и их предшественников за один анализ [5, 6]. Известно, что исследование СПМ методом ГХ-МС – высокочувствительный и специфический биомаркерный метод, позволяющий дифференцировать доброкачественные опухоли от злокачественных, с очевидной перспективой для диагностики пациентов с инциденталомами надпочечников [9-12]. В 2011 г. W.Arlt и соавт. исследована метаболомика стероидов у 45 больных АКР, у 10 из них были выявлены метастазы опухоли. Исследователями не определено различий в СПМ в зависимости от стадии заболевания и максимального размера первичной адренокарциномы [9]. T.M. Kerkhofs и соавт. в 2015 г. обнаружили корреляцию величины экскреции с мочой тетрагидро-11-дезоксикортизола (англ. tetrahydro-11-deoxycortisol, THS), одного из основных биомаркеров АКР, и стадии заболевания согласно классификации ENSAT. Была также выявлена зависимость величины экскреции с мочой THS от размера опухоли и тенденция к увеличению экскреции данного метаболита у больных с большой массой адренокарциномы [13]. Различия могут быть обусловлены тем, что в первом исследовании у 22% больных СПМ были изучены в послеоперационном периоде [9].

В нашем предыдущем исследовании установлено отсутствие различий в экскреции с мочой THS, 5-ene-прегненов и соотношения 3α,16,20-прегнентриол/3β,16,20-прегнентриол (3α,16,20-dP3/3β,16,20-dP3) у больных АКР с метастазами в раннем послеоперационном периоде по сравнению с показателями больных АКР в дооперационном периоде [14]. Стадии заболевания и размер первичной опухоли у больных АКР в данном исследовании не учитывали. Таким образом, представляется целесообразным изучить особенности стероидного метаболома мочи больных АКР в зависимости от размера первичной опухоли и стадии заболевания, что важно для подтверждения стадии заболевания и открывает новые возможности в ранней диагностике развития метастазов, необходимой для определения тактики лечения. Целью данного исследования было выявление характерных особенностей метаболома стероидов мочи методом ГХ-МС у больных АКР с I–IV стадиями до хирургического лечения для определения ранних признаков метастазов и взаимосвязи нарушений адреналового стероидогенеза со стадиями заболевания.

## Материал и методы

Ретроспективно проанализированы данные медицинской документации 59 больных АКР в возрасте от 35 до 70 лет с I по IV стадиями заболевания с суммой баллов по шкале L.M. Weiss ≥ 3 (на основании патоморфологического исследования послеоперационного материала), которые были сопоставлены с результатами обследования 28 здоровых доноров из группы контроля (ГК). Больные наблюдались в Центре патологии надпочечников клиники им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, хирургическом отделении № 5 Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина с 2014 по 2023 г. У всех обследованных собраны демографические данные (пол, возраст), анамнез заболевания, данные клинической картины (жалобы на момент выявления заболевания, симптомы проявления гормональной активности). Стадию заболевания устанавливали на основании результатов визуализирующих методов обследования и послеоперационного гистологического исследования по классификации ENSAT: I стадия была

определена у 8 (13,6%), II стадия – у 26 (44,1%), III стадия – у 14 (23,7%), IV стадия – у 11 (18,6%) больных. По данным компьютерной томографии с контрастированием органов брюшной полости уточняли локализацию опухоли, ее максимальный размер, нативную плотность.

Клинические данные больных АКР в зависимости от стадии заболевания представлены в табл. 1. Синдром Кушинга (СК) диагностирован у 28 больных АКР методами иммуноанализа: в сыворотке крови определяли уровни кортизола в 9:00, 21:00 и после теста с 1 мг дексаметазона, дегидроэпиандростерона сульфата, адренокортикотропного гормона плазмы.

Всем больным методом ГХ-МС определяли экскрецию кортикостероидов с суточной мочой до хирургического лечения. Исследование СПМ методом ГХ-МС с оптимизацией регламента пробоподготовки с использованием жидкостной экстракции проводили на хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS-TQ8050 в научно-исследовательской лаборатории хроматографии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова [6]. Метод позволяет определять экскрецию с мочой более 70 стероидов.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программных пакетов Statistica (v.10.0) и MedCalc. Применяли методы непараметрической статистики. Для сравнения результатов использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. Количественные характеристики обследованных представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей ($Q_{25}$–$Q_{75}$). Статистически значимым считали значение $p < 0,05$. При трехкратном сравнении статистически значимым считали критерий $p < 0,017$ на основании поправки Бонферрони. Чувствительность и специфичность рассчитаны по программе Medcalc с использованием метода ROC-кривых (англ. receiver operating characteristic) и площади под ROC-кривыми (англ. area under curve, AUC). Выполняли корреляционный анализ с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России (протокол № 8 от 11.11.2020).

## Результаты

Согласно данным клинической картины заболевания и результатам обследования с помощью классических методов иммуноанализа, СК диагностирован у 28 (47,6%) больных АКР. Уровень кортизола в сыворотке крови после пробы с 1 мг дексаметазона составил у больных СК 657 (334–1058) нмоль/л (более 135 нмоль/л). Клинические проявления СК отмечены у 2 пациентов из 8 с I стадией АКР, у 17 из 40 – со II–III стадиями и у 9 из 11 – с IV стадией. Наименьший размер опухоли получен у пациентов с I стадией АКР. Размер опухоли не отличался у больных АКР со II стадией от III стадии ($p = 0,046$) и у больных АКР с III стадией от IV стадии ($p = 0,39$) (см. табл. 1).

Методом ГХ-МС определены 4 варианта стероидного метаболома мочи у больных АКР[1].

**Таблица 1.** Клинические данные больных адренокортикальным раком в зависимости от стадии заболевания согласно классификации ENSAT

| Стадия заболевания согласно классификации ENSAT | Количество больных, абс. (м:ж) | Возраст, Me ($Q_{25}$–$Q_{75}$), годы | Количество больных синдромом Кушинга, абс. | Размер образования, Me ($Q_{25}$–$Q_{75}$), мм |
|---|---|---|---|---|
| I | 8 (1:7) | 58 (45–62) | 2 | 45 (37–50) |
| II | 26 (6:20) | 47 (35–63) | 10 | 73 (66–99)<br>p = 0,007 |
| III | 14 (4:10) | 49 (38–63) | 7 | 118 (82–200)<br>p = 0,003 |
| IV | 11 (2:9) | 59 (43–62) | 9 | 130 (99–170)<br>p = 0,0001 |

p – статистическая значимость различий показателей больных адренокортикальным раком со II, III и IV стадиями в сравнении с показателями пациентов с I стадией заболевания, ж – женщины, м – мужчины

[1] Предварительные результаты данной работы (представлены 3 варианта СПМ у 38 больных АКР) были доложены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине» (Санкт-Петербург, 3 декабря 2020 г.) и опубликованы в сборнике научных трудов конференции: Великанова ЛИ, Шафигуллина ЗР, Ворохобина НВ, Малеваная ЕВ. Основные варианты стероидных профилей мочи при адренокортикальном раке на основе метода газовой хромато-масс-спектрометрии. В: Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Санкт-Петербург; 2020. с. 34–40.

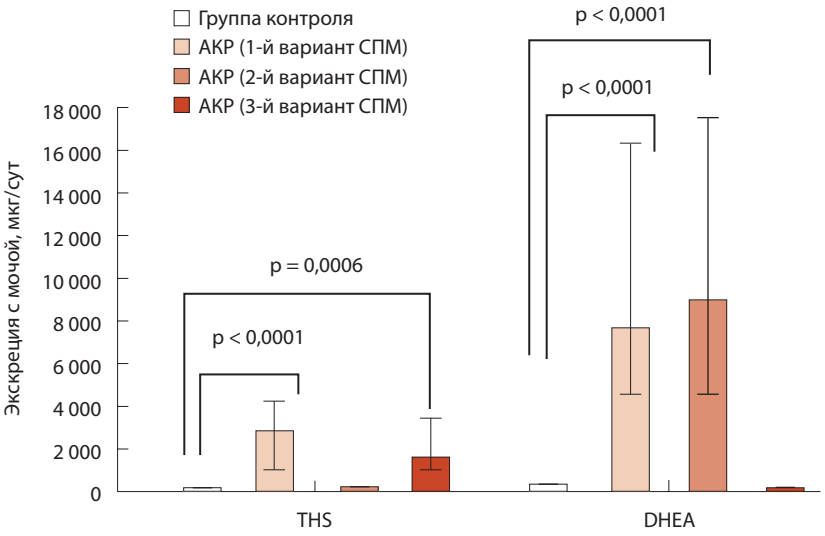


**Рис. 1.** Экскреция с мочой тетрагидро-11-дезоксикортизола (THS) и дегидроэпиандростерона (DHEA) у больных адренокортикальным раком (АКР) с 1, 2 и 3-м вариантами стероидных профилей мочи (СПМ) по данным газовой хромато-масс-спектрометрии; p – статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля

Первый вариант СПМ, связанный с увеличением экскреции с мочой дегидроэпиандростерона (DHEA) > 4000 мкг/сут и THS > 1000 мкг/сут, выявлен у 30 (50,9%) пациентов с АКР, 2-й вариант – с увеличением экскреции с мочой DHEA > 4000 мкг/сут при экскреции с мочой THS менее 200 мкг/сут – у 11 (18,6%) пациентов, 3-й вариант – с повышением экскреции с мочой THS > 1000 мкг/сут при нормальной экскреции с мочой DHEA – у 9 (15,25%) пациентов (рис. 1). Четвертый вариант СПМ составили 9 (15,25%) больных АКР, у которых экскреция с мочой THS (p = 0,07) и DHEA (p = 0,08) не отличалась от показателей ГК. Повышение экскреции с мочой прегнандиола (P2), прегнантриола (P3) и 5-ене-прегненов получено у больных АКР с 1-м, 2-м и 3-м вариантами СПМ в сравнении с ГК (рис. 2). У пациентов с АКР с 4-м вариантом СПМ установлено увеличение экскреции с мочой P2 и 3α,16,20-dP3 (см. рис. 2). Только у пациентов с 4-м вариантом СПМ отмечено статистически значимое повышение соотношения P2/P3 до 1,6 (1,0–4,6) в сравнении с ГК 0,92 (0,45–1,29), p = 0,012. Экскреция с мочой 3β,16,20-dP3, не детектируемая у здоровых доноров, определена у больных АКР при всех вариантах СПМ.

У больных АКР проводили корреляционный анализ взаимосвязи экскреции с мочой стероидов со стадией заболевания. Положительная корреляционная связь ($r > 0,50$, $p < 0,05$) получена для THS (рис. 3А), 3β,16,20-dP3 (рис. 3Б), а также для 16-оксо-андростендиола и прогестагенов: 17-ОН-прегнанолона (17-OHP), P3, прегнендиола (dP2), 3α,16,20-dP3, 3α,17,20-dP3, 17-гидроксипрегненолона (17-OHdP), 21-OHdP, 11-OHdP3. Отрицательная корреляционная связь ($r = –0,55$, $p < 0,05$) установлена для соотношения 3α,16,20-dP3/3β,16,20-dP3 со стадией АКР (рис. 3В).

СПМ больных АКР в зависимости от стадии заболевания отображены в табл. 2. Мы объединили показатели больных АКР со II и III стадиями заболевания, так как по данным ГХ-МС экскреция с мочой стероидов у больных АКР со II стадией не отличалась от показателей больных с III стадией ($p > 0,05$). Кроме этого, у данных пациентов

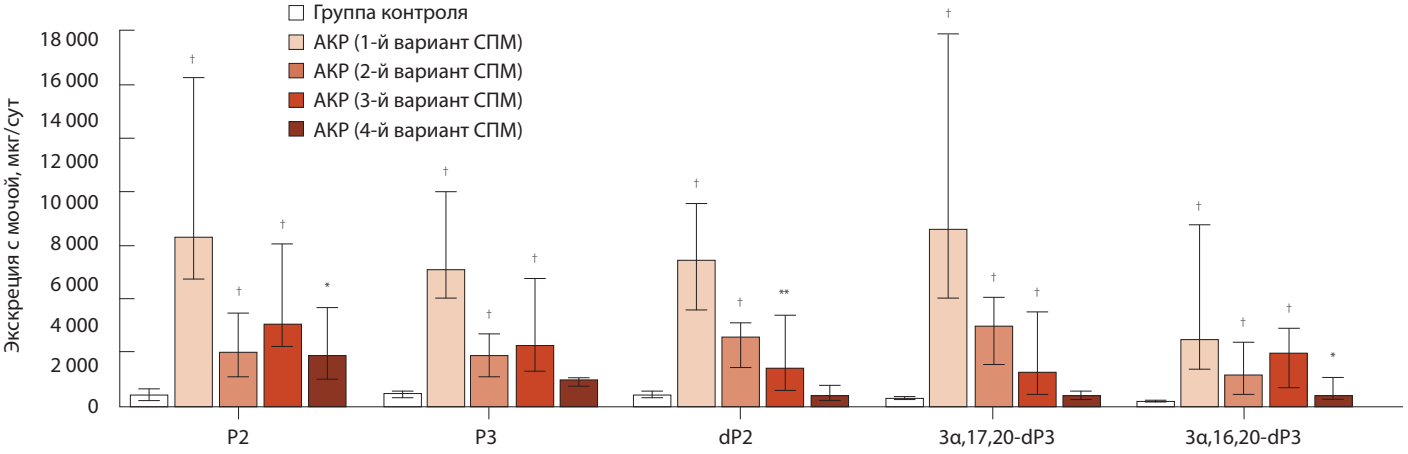


**Рис. 2.** Экскреция с мочой прогестагенов: прегнандиола (P2), прегнантриола (P3), прегнендиола (dP2), 3α,17,20-прегнентриола (3α,17,20-dP3) и 3α,16,20-dP3 у больных адренокортикальным раком (АКР) с 1–4-м вариантами стероидных профилей мочи (СПМ) по данным газовой хромато-масс-спектрометрии; * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, † $p < 0,0001$ – статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля

**Таблица 2.** Экскреция с мочой основных биомаркеров адренокортикального рака до хирургического лечения в зависимости от стадии заболевания по данным газовой хромато-масс-спектрометрии, Me ($Q_{25}$–$Q_{75}$), мкг/сут

| Стероид | Группа контроля (n = 28) | Пациенты с адренокортикальным раком | | |
|---|---|---|---|---|
| | | I стадия (n = 8) | II + III стадии (n = 40) | IV стадия (n = 11) |
| Этиохоланолон | 677 (464–1261) | 480 (284–1054)<br>p = 0,43 | 3860* (1633–6445)<br>p < 0,0001 | 6055** (2056–10595)<br>p < 0,0001 |
| Андростендиол-17β | 99 (72–117) | 64 (55–80)<br>p = 0,27 | 1125** (553–2292)<br>p < 0,0001 | 1923** (723–3310)<br>p = 0,0002 |
| DHEA | 230 (122–330) | 129 (60–189)<br>p = 0,23 | 5317** (1343–1300)<br>p < 0,0001 | 9231** (5371–16299)<br>p = 0,0003 |
| 16α-OH-DHEA | 185 (93–258) | 168 (141–1050)<br>p = 0,36 | 1487** (658–3356)<br>p < 0,0001 | 6500** (4704–18579)<br>p = 0,0002 |
| 16-оксо-андростендиол | 25 (15–45) | 65 (45–100)<br>p = 0,012 | 450** (183–1055)<br>p < 0,0001 | 1617** (558–2458)<br>p < 0,0001 |
| Андростентриол | 189 (154–489) | 165 (88–1318)<br>p = 0,79 | 1612** (770–3270)<br>p < 0,0001 | 7206** (4123–13047)<br>p = 0,0002 |
| 17-ОН-прегнанолон | 101 (54–232) | 128 (78–300)<br>p = 0,48 | 1050** (355–1676)<br>p < 0,0001 | 2140** (1273–5172)<br>p < 0,0001 |
| Прегнандиол | 412 (251–644) | 1954 (555–3320)<br>p = 0,008 | 3356 (1781–6225)<br>p < 0,0001 | 9431** (6320–15311)<br>p < 0,0001 |
| Прегнантриол | 416 (370–584) | 943 (341–1158)<br>p = 0,49 | 2414** (1259–4967)<br>p < 0,0001 | 7675* (5079–23959)<br>p < 0,0001 |
| 11-оксо-прегнантриол | 16 (11–21) | 39 (15–121)<br>p = 0,12 | 127 (60–598)<br>p < 0,0001 | 485 (59–788)<br>p = 0,0008 |
| Прегнендиол | 336 (200–564) | 315 (161–776)<br>p = 0,81 | 3084 (1562–5900)<br>p < 0,0001 | 6378* (4345–8392)<br>p < 0,0001 |
| 3α,16,20-прегнентриол | 150 (99–183) | 340 (223–1247)<br>p = 0,013 | 1069 (518–2778)<br>p < 0,0001 | 6755** (2309–11255)<br>p < 0,0001 |
| 3α,17,20-прегнентриол | 228 (111–317) | 382 (189–523)<br>p = 0,20 | 3081** (1788–6444)<br>p < 0,0001 | 14657* (3647–22000)<br>p < 0,0001 |
| Тетрагидро-11-дезоксикортизол | 68 (25–99) | 126 (56–268)<br>p = 0,29 | 1081** (397–2737)<br>p < 0,0001 | 3844** (2920–4677)<br>p < 0,0001 |
| Тетрагидро-11-дезоксикортикостерон | 12 (11–15) | 14 (10–19)<br>p = 0,14 | 203 (153–540)<br>p < 0,0001 | 613 (271–1140)<br>p = 0,001 |

DHEA – дегидроэпиандростерон, p – статистическая значимость различий показателей больных АКР в сравнении с показателями группы контроля

* p < 0,001, ** p < 0,017 – статистическая значимость различий показателей больных АКР со II + III и IV стадиями и показателей больных АКР с I стадией заболевания

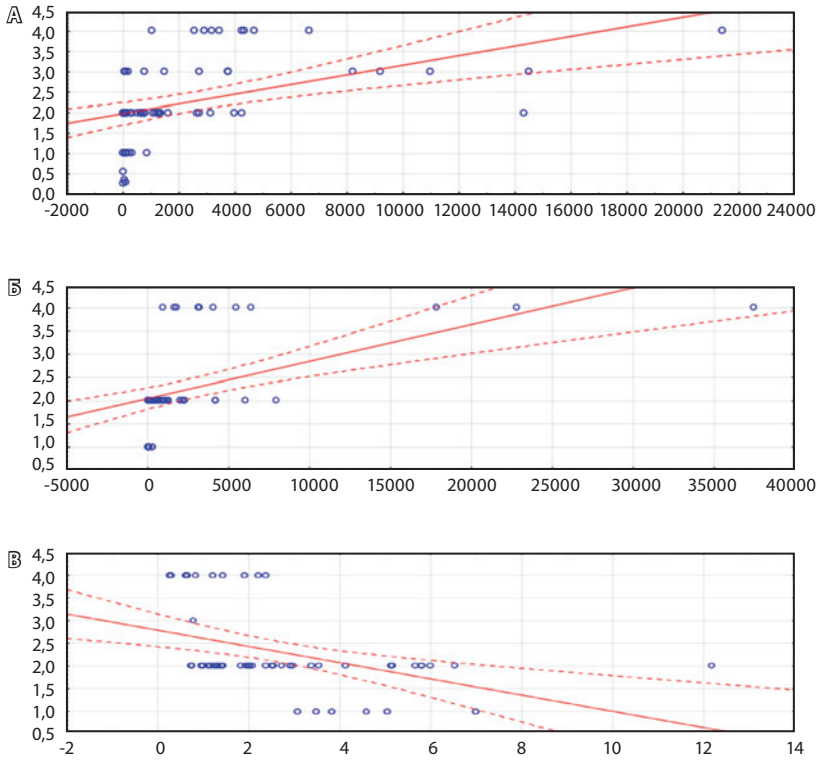


**Рис. 3.** Диаграммы рассеяния: **А** – положительная корреляция тетрагидро-11-дезоксикортизола; **Б** – положительная корреляция 16-OH-прегнендиол-3β; **В** – отрицательная корреляция соотношения 16-OH-dP2-3α/16-OH-dP2-3β со стадиями адренокортикального рака

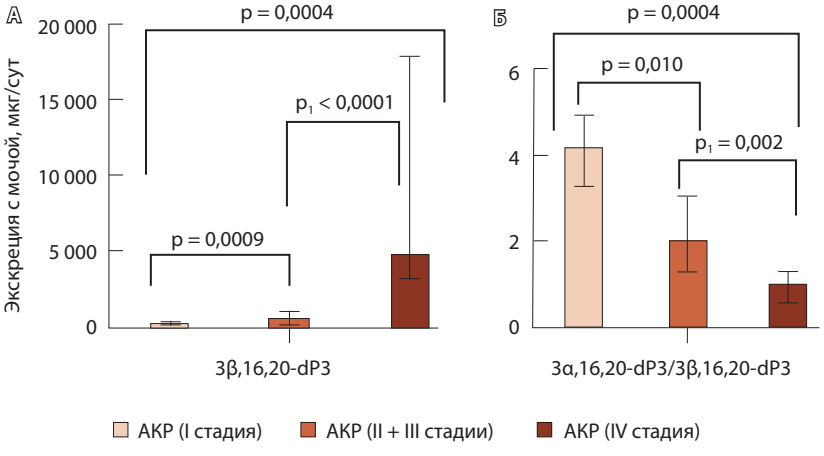


**Рис. 4.** Экскреция с мочой 3β,16,20-прегнентриола (3β,16,20-dP3) (**А**) и соотношения 3α,16,20-dP3/3β,16,20-dP3 (**Б**) у больных адренокортикальным раком (АКР) с I–IV стадиями заболевания; p – статистическая значимость различий показателей больных АКР со II + III и IV стадиями по сравнению с показателями больных АКР с I стадией; $p_1$ – статистическая значимость различий показателей больных АКР с IV стадией по сравнению с показателями больных АКР со II + III стадиями

не было получено статистически значимых различий в размере опухоли (p = 0,046) (см. табл. 1).

У больных АКР с I стадией заболевания получено увеличение экскреции с мочой 16-охо-dA2 (метаболита DHEA), P2, 3α,16,20-dP3 в сравнении с ГК (см. табл. 2). Только у больных АКР с I стадией было повышено соотношение P2/P3 до 1,68 (1,30–3,25) в сравнении с ГК 0,92 (0,45–1,29), p = 0,006.

У больных АКР с IV стадией и в объединенной группе со II + III стадиями заболевания установлено увеличение экскреции с мочой андрогенов – этиохоланолона, DHEA и его метаболитов: 16-OH-DHEA, dA2-17β, 16-охо-dA2 и андростентриола (dA3), прогестагенов (P3, 17-OHP, 3α,17,20-dP3) и THS в сравнении с ГК и показателями пациентов с I стадией, в то время как экскреция с мочой тетрагидро-11-дезоксикортикостерона и 11-охо-P3 (биомаркера недостаточности 21-гидроксилазы) была повышена только в сравнении с ГК (см. табл. 2). Кроме этого, у больных АКР с IV стадией и со II + III стадиями экскреция с мочой P2, dP2 и 3α,16,20-dP3 была увеличена в сравнении с ГК (у пациентов с IV стадией – еще и в сравнении с показателями больных с I стадией заболевания, см. табл. 2). У больных АКР с IV стадией в сравнении с показателями больных АКР в объединенной группе со II и III стадиями получено увеличение экскреции с мочой метаболитов DHEA: 16-OH-DHEA (p = 0,0007) и dA3 (p = 0,009), прогестагенов: P2 (p = 0,012), P3 (p = 0,004), dP2 (p = 0,016), 3α,16,20-dP3 (p = 0,002) и 3α,17,20-dP3 (p = 0,002), THS (p = 0,014). У больных АКР с IV стадией установлено увеличение экскреции с мочой 3β,16,20-dP3 и уменьшение соотношения 3α,16,20-dP3/3β,16,20-dP3 в сравнении с показателями пациентов АКР с I стадией и объединенной группой со II и III стадиями (рис. 4).

Первый вариант СПМ установлен у 10 (90,9%) больных АКР с IV стадией и у 20 (50%) пациентов АКР в объединенной группе со II и III стадиями, 2-й вариант – у 11 (27,5%) больных со II и III стадиями, 3-й вариант – у 8 (20%) больных со II и III стадиями и у 1 пациента с IV стадией, 4-й вариант СПМ – у 8 больных АКР с I стадией заболевания и у 1 пациента со II стадией.

Определены 100% чувствительность и специфичность пороговых значений экскреции с мочой THS > 867 мкг/сут, 3β,16,20-dP3 > 300 мкг/сут и соотношения 3α,16,20-dP3/3β,16,20-dP3 < 1,6 для диагностики АКР с IV стадией и признаков метастазов (AUC = 0,99, p < 0,0001) (рис. 5).

Признаки снижения активности 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 2-типа (HSD11B2) выявлены

у больных АКР с I–IV стадиями. У больных АКР с I стадией получено 2 признака, со II–IV стадиями – 3 признака снижения активности HSD11B2. У пациентов с АКР со II–IV стадиями заболевания дополнительно получены признаки снижения активности 21-гидроксилазы и 11β-гидроксилазы (табл. 3).

В раннем послеоперационном периоде (РПП) у 11 больных АКР с СК определяли уровень кортизола в сыворотке крови в утренние часы для диагностики недостаточности глюкокортикоидов. У 10 больных АКР с СК (4 пациента с III и IV стадиями, 6 пациентов со II стадией АКР) получено снижение уровня кортизола в сыворотке крови до 57 (25–75) нмоль/л в сравнении с ГК – 387 (321–405) нмоль/л, p = 0,0001. У данных пациентов с 1-м и 3-м вариантами СПМ получено увеличение основного биомаркера АКР – THS – до 4693 (2595–8704) мкг/сут в сравнении с ГК (p = 0,0001). В РПП отсутствовала недостаточность глюкокортикоидов у одного больного, прооперированного по поводу АКР с СК. У данного пациента со II стадией АКР уровень кортизола в сыворотке крови в утренние часы после операции был 451 нмоль/л, в связи с чем назначения глюкокортикостероидов не требовалось. У этого пациента получен 4-й вариант СПМ с нормальной экскрецией с мочой андрогенов и THS.

**Таблица 3.** Особенности метаболомики стероидов у пациентов с I–IV стадиями адренокортикального рака по данным газовой хромато-масс-спектрометрии, Me ($Q_{25}$–$Q_{75}$)

| Показатель | Группа контроля (n = 28) | Пациенты с адренокортикальным раком | | |
|---|---|---|---|---|
| | | I стадия (n = 8) | II + III стадии (n = 40) | IV стадия (n = 11) |
| Признаки активности 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа | | | | |
| THF/THE | 0,71 (0,59–0,81) | 0,99 (0,70–1,18)<br>p = 0,06 | 1,11 (0,67–1,49)<br>p = 0,005 | 0,83 (0,74–1,08)<br>p = 0,045 |
| (5β-THF+5α-THF)/THE | 0,34 (0,29–0,41) | 0,57 (0,42–0,78)<br>p = 0,001 | 0,77 (0,43–1,07)<br>p < 0,0001 | 0,56 (0,41–0,68)<br>p = 0,007 |
| THB/THA | 1,6 (0,7–1,8) | 8,4 (3,9–23,9)<br>p = 0,003 | 4,7 (2,2–8,9)<br>p = 0,0005 | 3,1 (2,0–12,9)<br>p = 0,018 |
| Признак активности 11β-гидроксилазы | | | | |
| (5β-THF+5α-THF+THE) / тетрагидро-11-дезоксикортизол | 96,3 (61,9–147,2) | 25,2 (17,1–93,4)<br>p = 0,15 | 5,8 (2,4–18,1)<br>p < 0,0001 | 1,9 (1,2–5,9)<br>p < 0,0001 |
| Признаки активности 21-гидроксилазы | | | | |
| (5β-THF+5α-THF+THE) / 11-охо-прегнантриол | 157,9 (91,4–218,2) | 78,1 (42,4–137,9)<br>p = 0,088 | 31,0 (19,5–115,4)<br>p = 0,046 | 35,1 (20,6–180,7)<br>p = 0,005 |
| (5β-THF+5α-THF+THE) / прегнантриол | 5,1 (3,7–6,6) | 5,9 (3,9–8,6)<br>p = 0,51 | 2,5 (1,1–4,1)<br>p = 0,0002 | 1,0 (0,2–3,6)<br>p = 0,0003 |
| (5β-THF+5α-THF+THE) / 17-OH-прегнанолон | 20,1 (14,2–54,9) | 26,6 (16,5–51,3)<br>p = 0,97 | 7,2 (3,7–15,4)<br>p = 0,007 | 3,3 (1,7–16,5)<br>p = 0,001 |

p – статистическая значимость различий показателей больных АКР в сравнении с показателями группы контроля, THA – тетрагидро-11-дегидрокортикостерон, THB – тетрагидрокортикостерон, THE – тетрагидрокортизон, THF – тетрагидрокортизол

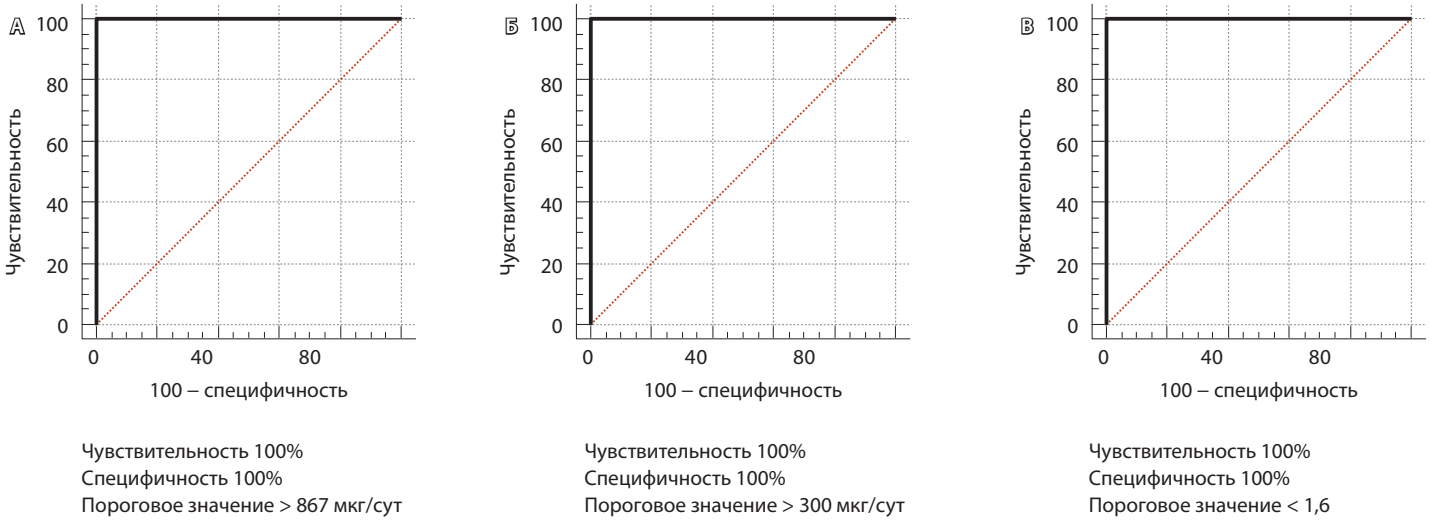


**Рис. 5.** Чувствительность и специфичность экскреции с мочой тетрагидро-11-дезоксикортизола (THS) (**А**), 3β,16,20-прегнентриола (3β,16,20-dP3) (**Б**) и соотношения 3α,16,20-dP3/3β,16,20-dP3 (**В**) для диагностики АКР с IV стадией и ранних признаков метастазирования

## Обсуждение

В настоящем исследовании методом ГХ-МС изучен стероидный метаболом мочи больных АКР до хирургического лечения. Получены 4 варианта СПМ и определена их распространенность у больных в зависимости от стадии АКР по классификации ENSAT. Величины экскреции с мочой THS (метаболита глюкокортикоида 11-дезоксикортизола) и андрогена DHEA легли в основу предложенной классификации.

Повышение экскреции с мочой THS у больных АКР впервые показали J.P. Rosselet и соавт. в 1954 г. [15]. Высокий уровень THS свидетельствует об относительной недостаточности и/или нарушении функционирования фермента 11β-гидроксилазы 2-го типа. Причиной недостаточности фермента может быть дедифференцировка клеток опухоли или нарушение доставки субстратов стероидогенеза к внутренней митохондриальной мембране. Мутационные изменения в клетках адренокарциномы или подавление секреции адренокортикотропного гормона предшественниками глюкокортикоидов по принципу отрицательной обратной связи рассматриваются как возможные причины дисфункции фермента [13, 16].

В 1990 г. S.Gröndal и соавт. предложили разделить больных АКР на 3 группы в зависимости от особенностей СПМ. Группы составили пациенты с повышенной экскрецией THS, повышенной экскрецией 3β-гидрокси-5-ен-стероидов (к ним были отнесены 16-OH-DHEA, dA2, dA3, dP2, dP3) и повышенной экскрецией THS и 3β-гидрокси-5-ен-стероидов. Однако изучение взаимосвязи экскреции кортикостероидов с клиническими характеристиками больных проведено не было [17]. T.M. Kerkhofs и соавт. впервые высказали предположение о том, что увеличение экскреции с мочой THS может быть ассоциировано с возрастающей агрессивностью адренокарцином. Исследователями определены медианы значений экскреции THS в зависимости от стадии АКР по классификации ENSAT: 8,7 (2,4–45,2), 10,0 (3,3–39,2) и 30,4 (6,2–250,0) мкмоль/сут для больных со II, III и IV стадиями заболевания соответственно [13]. Мы впервые выявили особенности стероидного метаболома мочи больных с I–IV стадиями АКР и получили пороговые значения величины экскреции с мочой THS, 3β,16,20-dP3 и соотношения 3α,16,20-dP3/3β,16,20-dP3, изменения которых со 100% чувствительностью и специфичностью свидетельствуют о IV стадии АКР и наличии у больного метастазов опухоли до хирургического лечения.

Интересны полученные в ходе нашего исследования данные о признаках снижения активности фермента HSD11B2. Исследования с применением молекулярных методов продемонстрировали низкую инфильтрацию иммунными клетками ткани опухоли больных АКР с СК [18, 19]. Известно, что кортизол, являясь иммуносупрессором, приводит к глюкокортикоид-индуцированному апоптозу лимфоцитов и нарушению миграции миелоидных

клеток [20, 21]. Эти наблюдения позволяют предположить, что секреция глюкокортикоидов клетками адренокарциномы может служить защитой опухоли от иммунной системы [19]. Признаки снижения активности HSD11B2, инактивирующей кортизол, рассматриваются как дополнительный механизм ухода адренокарцином из-под иммунного надзора. Обращает на себя внимание преобладание в нашей работе больных с СК в группе с IV стадией АКР, что может быть отражением более агрессивного течения заболевания у больных с гиперкортизолизмом.

Развитие недостаточности глюкокортикоидов в РПП выявлено нами у пациентов как со II, так и с III и IV стадиями рака. В дооперационном периоде у данных больных получены 1-й и 3-й варианты СПМ. Объединяющим критерием этих двух вариантов выступает экскреция THS более 1000 мкг/сут. В группе пациентов, прооперированных по поводу АКР с СК, с недостаточностью глюкокортикоидов в РПП экскреция THS с суточной мочой была высокой. У пациента, прооперированного по поводу АКР с СК, без недостаточности глюкокортикоидов в РПП выявлен 4-й вариант СПМ с нормальной экскрецией DHEA и THS с мочой в дооперационном периоде. Прогностическим предиктором развития недостаточности глюкокортикоидов в РПП у пациентов, прооперированных по поводу АКР с СК, служит повышенная экскреция с мочой THS в дооперационном периоде. Влияние повышенной экскреции DHEA и других биомаркеров АКР с мочой на развитие недостаточности глюкокортикоидов в послеоперационном периоде – предмет дальнейшего исследования.

## Заключение

Согласно результатам проведенного исследования, нами установлены положительные корреляционные связи экскреции с мочой 16-охо-андростендиола, THS и прогестагенов, отрицательная корреляционная связь соотношения 3α,16,20-dP3/3β,16,20-dP3 со стадиями АКР. Методом ГХ-МС получены 4 варианта метаболома стероидов у больных с I–IV стадиями АКР. Для больных с I стадией заболевания, с размером опухоли менее 50 мм, характерно отсутствие различий экскреции с мочой DHEA и THS, повышение экскреции с мочой P2 и соотношения P2/P3 в сравнении с показателями здоровых доноров. У 48% больных со II и III стадиями АКР установлены 2-й и 3-й варианты СПМ, связанные с увеличением экскреции с мочой DHEA или THS. Первый вариант стероидного метаболома мочи, связанный с повышением экскреции с мочой DHEA и THS, установлен у 90,1% больных АКР с IV стадией и у 50% больных АКР в объединенной группе со II и III стадиями. Определены 100% чувствительность и специфичность пороговых значений экскреции с мочой THS > 867 мкг/сут, 3β,16,20-dP3 > 300 мкг/сут и соотношения 3α,16,20-dP3/3β,16,20-dP3 < 1,6 для диагностики IV стадии АКР и ранних признаков метастазов у данных больных. У пациентов с АКР со II–IV стадиями получены признаки уменьшения активности 21-гидроксилазы и 11β-гидроксилазы, а также больше признаков снижения активности HSD11B2, чем у больных АКР с I стадией. Развитие недостаточности глюкокортикоидов в раннем послеоперационном периоде у больных АКР с СК можно прогнозировать при превышении уровня THS в суточной моче более 2000 мкг/сут до хирургического лечения.

Таким образом, методом ГХ-МС получены различные нарушения адреналового стероидогенеза, характерные для больных АКР на ранних стадиях заболевания и для пациентов с АКР с IV стадией, что представляется важным для подтверждения стадии заболевания до хирургического лечения и открывает новые возможности в ранней диагностике развития метастазов, необходимой для определения тактики 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**

Л.И. Великанова – концепция и дизайн исследования, сбор материала, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание текста; Н.В. Ворохобина – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста; З.Р. Шафигуллина, М.О. Буйнова, А.А. Лисицын – сбор материала, ведение больных, написание текста; В.В. Калугина – сбор материала, статистическая обработка данных, написание текста; Е.В. Малеваная, Е.Г. Стрельникова – пробоподготовка биологических образцов и исследование стероидных профилей методом газовой хромато-масс-спектрометрии, написание текста, редактирование текста; Н.Е. Кушлинский – сбор материала, 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 добросовестностью всех частей работы.

## Список литературы / References


1. Горбунова ВА, Бельцевич ДГ, Коломейцева АА, Бохян ВЮ, Мельниченко ГА, Переводчикова НИ, Феденко АА. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака коры надпочечника. Злокачественные опухоли. 2022;12(3s2-1):545–552. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-545-552. [Gorbunova VA, Bel'tsevich DG, Kolomeytseva AA, Bokhyan VYu, Mel'nichenko GA, Perevodchikova NI, Fedenko AA. [Practice recommendations on medical treatment for adrenocortical cancer]. Malignant Tumours. 2022;12(3s2-1):545–552. Russian. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-545-552.]
2. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucsky P, Willenberg HS, Beuschlein F, Terzolo M, Mueller HH, Hahner S, Allolio B; German Adrenocortical Carcinoma Registry Group; European Network for the Study of Adrenal Tumors. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. Cancer. 2009;115(2):243–250. doi: 10.1002/cncr.24030.
3. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th edition. Lyon, France: IARC; 2017.
4. Terzolo M, Fassnacht M. Endocrine tumours: Our experience with the management of patients with non-metastatic adrenocortical carcinoma. Eur J Endocrinol. 2022;187(3):R27–R40. doi: 10.1530/EJE-22-0260.
5. Taylor NF. Urinary steroid profiling. Methods Mol Biol. 2013;1065:259–276. doi: 10.1007/978-1-62703-616-0_17.
6. Velikanova LI, Strelnikova EG, Obedkova EV, Krivokhizhina NS, Shafigullina ZR, Grigoryan K, Povarov VG, Moskvin AL. Generation of urinary steroid profiles in patients with adrenal incidentaloma using gas chromatography-mass spectrometry. J Anal Chem. 2016;71(7):748–754. doi: 10.1134/S1061934816070169.
7. Krone N, Hughes BA, Lavery GG, Stewart PM, Arlt W, Shackleton CH. Gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) remains a pre-eminent discovery tool in clinical steroid investigations even in the era of fast liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). J Steroid Biochem Mol Biol. 2010;121(3–5):496–504. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.04.010.
8. Berke K, Constantinescu G, Masjkur J, Kimpel O, Dischinger U, Peitzsch M, Kwapiszewska A, Dobrowolski P, Nölting S, Reincke M, Beuschlein F, Bornstein SR, Prejbisz A, Lenders JWM, Fassnacht M, Eisenhofer G. Plasma Steroid Profiling in Patients With Adrenal Incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(3):e1181–e1192. doi: 10.1210/clinem/dgab751.
9. Arlt W, Biehl M, Taylor AE, Hahner S, Libé R, Hughes BA, Schneider P, Smith DJ, Stiekema H, Krone N, Porfiri E, Opocher G, Bertherat J, Mantero F, Allolio B, Terzolo M, Nightingale P, Shackleton CH, Bertagna X, Fassnacht M, Stewart PM. Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(12):3775–3784. doi: 10.1210/jc.2011-1565.
10. Velikanova LI, Shafigullina ZR, Lisitsin AA, Vorokhobina NV, Grigoryan K, Kukhianidze EA, Strelnikova EG, Krivokhizhina NS, Krasnov LM, Fedorov EA, Sablin IV, Moskvin AL, Bessonova EA. Different Types of Urinary Steroid Profiling Obtained by High-Performance Liquid Chromatography and Gas Chromatography-Mass Spectrometry in Patients with Adrenocortical Carcinoma. Horm Cancer. 2016;7(5–6):327–335. doi: 10.1007/s12672-016-0267-0.
11. Shafigullina ZR, Velikanova LI, Vorokhobina NV, Shustov SB, Lisitsin AA, Malevanaya EV, Buinova MO, Bessonova EA, Kirsanov DO. Urinary steroid profiling by gas chromatography mass spectrometry: Early features of malignancy in patients with adrenal incidentalomas. Steroids. 2018;135:31–35. doi: 10.1016/j.steroids.2018.04.006.
12. Hines JM, Bancos I, Bancos C, Singh RD, Avula AV, Young WF, Grebe SK, Singh RJ. High-Resolution, Accurate-Mass (HRAM) Mass Spectrometry Urine Steroid Profiling in the Diagnosis of Adrenal Disorders. Clin Chem. 2017;63(12):1824–1835. doi: 10.1373/clinchem.2017.271106.
13. Kerkhofs TM, Kerstens MN, Kema IP, Willems TP, Haak HR. Diagnostic Value of Urinary Steroid Profiling in the Evaluation of Adrenal Tumors. Horm Cancer. 2015;6(4):168–175. doi: 10.1007/s12672-015-0224-3.
14. Великанова ЛИ, Ворохобина НВ, Шафигуллина ЗР, Бохян ВЮ, Стилиди ИС, Калугина ВВ, Малеваная ЕВ, Стрельникова ЕГ, Кушлинский НЕ. Исследование стероидных профилей мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных адренокортикальным раком в динамике лечения. Альманах клинической медицины. 2021;49(4):277–284. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-041. [Velikanova LI, Vorokhobina NV, Shafigullina ZR, Bokhian VY, Stilidi IS, Kalugina VV, Malevanaya EV, Strelnikova EG, Kushlinskii NE. [Study of urine steroid profiles by gas chromatography-mass spectrometry in patients with adrenocortical cancer in the course of treatment]. Almanac of Clinical Medicine. 2021;49(4):277–284. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-041.]
15. Rosselet JP, Overland L, Jailer JW, Lieberman S. Die Isolierung von 3α,17α,21-Trioxy-pregnanon-(20) (THS) aus menschlichem Harn. Helvetica Chimica Acta. 1954;7(37):1933–1941. German.
16. Araujo-Castro M, Valderrábano P, Escobar-Morreale HF, Hanzu FA, Casals G. Urine steroid profile as a new promising tool for the evaluation of adrenal tumors. Literature review. Endocrine. 2021;72(1):40–48. doi: 10.1007/s12020-020-02544-6.
17. Gröndal S, Eriksson B, Hagenäs L, Werner S, Curstedt T. Steroid profile in urine: a useful tool in the diagnosis and follow up of adrenocortical carcinoma. Acta Endocrinol (Copenh). 1990;122(5):656–663. doi: 10.1530/acta.0.1220656.
18. Assié G, Jouinot A, Fassnacht M, Libé R, Garinet S, Jacob L, Hamzaoui N, Neou M, Sakat J, de La Villéon B, Perlemoine K, Ragazzon B, Sibony M, Tissier F, Gaujoux S, Dousset B, Sbiera S, Ronchi CL, Kroiss M, Korpershoek E, De Krijger R, Waldmann J, Quinkler M, Haissaguerre M, Tabarin A, Chabre O, Luconi M, Mannelli M, Groussin L, Bertagna X, Baudin E, Amar L, Coste J, Beuschlein F, Bertherat J. Value of Molecular Classification for Prognostic Assessment of Adrenocortical Carcinoma. JAMA Oncol. 2019;5(10):1440–1447. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1558.
19. Lerario AM, Mohan DR, Hammer GD. Update on Biology and Genomics of Adrenocortical Carcinomas: Rationale for Emerging Therapies. Endocr Rev. 2022;43(6):1051–1073. doi: 10.1210/endrev/bnac012.
20. Ince LM, Weber J, Scheiermann C. Control of Leukocyte Trafficking by Stress-Associated Hormones. Front Immunol. 2019;9:3143. doi: 10.3389/fimmu.2018.03143.
21. Savino W, Mendes-da-Cruz DA, Lepletier A, Dardenne M. Hormonal control of T-cell development in health and disease. Nat Rev Endocrinol. 2016;12(2):77–89. doi: 10.1038/nrendo.2015.168.

# The relationship between urine steroid metabolome and the course of adrenocortical cancer

L.I. Velikanova[1] • N.V. Vorokhobina[1] • Z.R. Shafigullina[1] • V.V. Kalugina[1] • E.V. Malevanaya[1] • E.G. Strelnikova[1] • M.O. Buinova[1] • A.A. Lisitsyn[1] • N.E. Kushlinskii[2]

**Background:** Adrenocortical cancer (ACC) is a rare aggressive and rapidly metastatic disease. Early diagnosis of the disease and its metastatic stage are important for the choice of treatment strategy. Evaluation of urine steroid profiles (USP) by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) is a highly sensitive and specific biomarker instrument that allows for differentiation between benign and malignant tumor and obvious prospects for the diagnosis in patients with adrenal incidentalomas. In our previous study we have found no difference in urine excretion of tetrahydro-11-deoxycortisole (THS), 5-ene-pregnenes and 3α,16,20-pregnenetriol/3β,16,20-pregnenetriol ratio (3α,16,20-dP3/3β,16,20-dP3) in patients with metastatic ACC in early postoperative period, compared to pre-operative parameters. We did not account for the disease stage and primary tumor size in that study in ACC patients.

**Aim:** To identify specific characteristics of urine steroid metabolome by GC-MS in ACC I–IV stages patients before surgery in order to detect early signs of metastases and the relationship between adrenal steroidogenesis abnormalities and disease stages.

**Materials and methods:** We performed a retrospective analysis of the data from the study of USP in 59 ACC stage I–IV patients with L.M. Weiss score ≥ 3, according to pathological examination of the surgical samples. The Cushing syndrome was diagnosed by immunochemistry assay in 28 (47.6%) of ACC patients. Tumor staging was done according to ENSAT based on the results of imaging and postoperative histological reports. ENSAT I was diagnosed in 8 patients, ENSAT II in 26, ENSAT III in 14, ENSAT IV in 11 ACC patients. The control group included 28 healthy donors. USP was assessed by GC-MS before surgery with a gas chromatography-mass-spectrometer Shimadzu GCMS-TQ8050.

**Results:** The first variant of urinary steroid metabolome abnormalities with increased excretion of dehydroepiandrosterone (DHEA) and THS was found in 10 (90.9%) of ENSAT IV ACC patients and in 20 (50%) of ENSAT II + III patients. The fourth USP variant was characterized by no difference in androgen and THS urinary excretion from that in healthy individuals and was found in ACC ENSAT I patients. Only in ACC ENSAT I patients, there was an increase of pregnanediol (P2) urinary excretion and of the P2/pregnanetriol (P3) ratio, compared to those in healthy donors. ROC-analysis demonstrated that THS > 867 mcg/24 hours, 3β,16,20-dP3 > 300 mcg/24 hours and 3α,16,20-dP3/3β,16,20-dP3 < 1.6 cut-offs had a sensitivity and specificity of 100% for preoperative identification of ENSAT IV ACC patients before surgery and for early diagnosis of ACC metastases. There were positive correlations between 16-oxo-androstenediol, THS, and progestogens, as well as a negative correlation between 3α,16,20-dP3/3β,16,20-dP3 ratio and the disease stage.

**Conclusion:** Urinary excretion of THS, DHEA and its metabolites, P2, 5-ene-pregnenes, and 3α,16,20-dP3/3β,16,20-dP3 ratio determined by GC-MS are important biochemical markers of ACC stages and can be used as ACC metastases prognostic markers.

**Key words:** adrenocortical cancer, metastases, gas chromatography-mass spectrometry, urinary steroid metabolome

**For citation:** Velikanova LI, Vorokhobina NV, Shafigullina ZR, Kalugina VV, Malevanaya EV, Strelnikova EG, Buinova MO, Lisitsyn AA, Kushlinskii NE. The relationship between urine steroid metabolome and the course of adrenocortical cancer. Almanac of Clinical Medicine. 2023;51(3):143–153. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-018.

Received 3 June 2023; revised 4 July 2023; accepted 10 July 2023; published online 14 July 2023

**Ludmila I. Velikanova** – Doctor of Biol. Sci., Professor, Head of Scientific Laboratory of Chromatography[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9352-4035 ✉ Ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation. E-mail: velikanova46@gmail.com

**Natalia V. Vorokhobina** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Endocrinology named after V.G. Baranov[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9574-105X. E-mail: natvorokh@mail.ru

**Zulfiya R. Shafigullina** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Endocrinology named after V.G. Baranov[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8292-8504. E-mail: zula183@mail.ru

**Valentina V. Kalugina** – Postgraduate Student, Chair of Endocrinology named after V.G. Baranov[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2812-6911. E-mail: kaluginavav@gmail.com

**Ekaterina V. Malevanaya** – PhD (in Chem.), Senior Research Fellow, Scientific Laboratory of Chromatography[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0880-0814. E-mail: e.malevanaia@gmail.com

**Elena G. Strelnikova** – PhD (in Chem.), Senior Research Fellow, Scientific Laboratory of Chromatography[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1208-8092. E-mail: lstrelnikova@inbox.ru

**Maria O. Buinova** – Postgraduate Student, Chair of Endocrinology named after V.G. Baranov[1]; ORCID: https://orcid.org/0009-0007-7239-2620. E-mail: maria9966@mail.ru

**Aleksandr A. Lisitsyn** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Theoretical Surgery named after I.I. Grekov[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2045-0044. E-mail: 9213244516@mail.ru

**Nikolay E. Kushlinskii** – MD, PhD, Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory of Clinical Biochemistry[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3898-4127. E-mail: kne3108@gmail.com

**Conflict of interests**

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

**Authors' contribution**

L.I. Velikanova, the study concept and design, data collection, data analysis, statistical analysis, text writing; N.V. Vorokhobina, the study concept and design, data analysis, text writing; Z.R. Shafigullina, M.O. Buinova, A.A. Lisitsyn, data collection, patient management, text writing; V.V. Kalugina, data collection, statistical analysis, text writing; E.V. Malevanaya, E.G. Strelnikova, preparation of biological samples, assessment of steroid profiles by gas chromatography-mass spectrometry, text writing and editing; N.E. Kushlinskii, data collection, 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 issues related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately considered and resolved.

[1] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

[2] N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115522, Russian Federation

Альманах клинической медицины. 2023; 51 (3): 154–162. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-019

Оригинальная статья

# Сравнительная оценка компьютерной и магнитно-резонансной томографии в выявлении холестеатомы среднего уха

Степанова Е.А.[1] • Гаров Е.В.[2]

**Степанова Елена Александровна** – канд. мед. наук, заведующая отделением рентгенологии[1];
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9037-0034
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–15, Российская Федерация.
E-mail: stepanovamoniki@gmail.com

**Гаров Евгений Вениаминович** – д-р мед. наук, руководитель отдела микрохирургии уха[2];
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2473-3113.
E-mail: egarov@yandex.ru

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

[2] ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ; 117152, г. Москва, Загородное шоссе, 18А–2, Российская Федерация

**Актуальность.** В структуре оториноларингологических заболеваний на долю хронического гнойного среднего отита приходится до 22,4%. Его осложнение – холестеатома среднего уха – одна из самых частых причин обращения пациентов к отиатру. В литературе нет единства в отношении предпочтительного метода диагностики холестеатомы, несмотря на то что основной метод ее лечения – хирургический. В этой связи важно определить наиболее надежный метод диагностики, который позволил бы планировать максимально эффективное хирургическое лечение.

**Цель** – сравнить чувствительность и специфичность методов компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в выявлении холестеатомы, оценить возможность использования количественного значения ограничения МР-диффузии при холестеатоме.

**Материал и методы.** За период с 2015 по 2021 г. было обследовано 542 амбулаторных и стационарных пациента (849 обследований височных костей) с диагнозом хронического гнойного среднего отита. В анализ чувствительности и специфичности методов КТ и МРТ были включены данные 289 обследований пациентов, как с впервые выявленной холестеатомой, так и хотя бы однократно оперированных, с диагнозом, верифицированным интраоперационно и гистологически. Были проанализированы измеряемые коэффициенты МР-диффузии от холестеатомы, как впервые выявленной, так и рецидивной. Данные сигналов МРТ были просчитаны для 266 образований у 238 пациентов.

**Результаты.** Чувствительность МРТ в выявлении холестеатомы составила 95,2%, специфичность – 81,2%. Чувствительность и специфичность КТ в выявлении холестеатомы были 60,1 и 44,7% соответственно. Существенных различий в измеряемых коэффициентах МР-диффузии для рецидивной и впервые выявленной холестеатомы получено не было. При сравнении сигнала от холестеатомы с сигналами от артефактов мы получили перекрывающиеся в средних значениях результаты; из этого следует, что полагаться только на значение коэффициента диффузии нельзя.

**Заключение.** В диагностике холестеатомы метод МРТ демонстрирует значительно более высокие показатели чувствительности и специфичности, чем КТ. Не выявлено существенных различий в МР-семиотике и степени ограничения МР-диффузии на NON-EPI DWI (b1000) между холестеатомами, еще не подвергшимися хирургическому лечению, и рецидивными.

**Ключевые слова:** хронический гнойный средний отит, холестеатома среднего уха, диагностика, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, чувствительность, специфичность

**Для цитирования:** Степанова ЕА, Гаров ЕВ. Сравнительная оценка компьютерной и магнитно-резонансной томографии в выявлении холестеатомы среднего уха. Альманах клинической медицины. 2023;51(3):154–162. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-019.

Поступила 05.07.2023; доработана 11.07.2023; принята к публикации 13.07.2023; опубликована онлайн 24.07.2023

Хронический гнойный средний отит (ХГСО) заметно снижает качество жизни больного и нередко становится причиной развития тугоухости [1]. В России распространенность ХГСО варьирует от 8,4 до 39,2 на 1000 населения [2].

Холестеатома среднего уха считается осложнением ХГСО, однако патогенез ее до конца не ясен [3]. Заболевание встречается во всех возрастных группах, будучи одной из самых частых причин обращения пациентов к отиатру [4]. Ежегодный уровень выявления холестеатомы переменный и зависит от большого количества факторов, включая экологические, социально-экономические, этнические, генетические, анатомические и физиологические [5]. Заболеваемость колеблется от 9 до 12,6 на 100 000 взрослого населения и от 3 до 15 на 100 000 детей, при этом преобладают больные мужского пола [6].

Лечение холестеатомы остается проблемой для оториноларингологов всего мира [7]. Стандартным методом лечения признан хирургический [8]. Выбор тактики зависит от анатомических особенностей височной кости, размеров деструкции и локализации холестеатомы. Авторы разделяют мнение, согласно которому вопрос об объемах оперативного лечения должен решаться уже по ходу операции, когда ясна истинная картина и распространенность холестеатомы [9–11]. Кроме того, остается высокий риск рецидива, который трудно определить клинически [12]. Систематизация анамнестических, клинических и хирургических факторов, влияющих на развитие рецидива заболевания, затруднительна, так как особенности хирургии вариативны [11, 13, 14].

В настоящее время стандартным методом диагностики заболеваний среднего уха служит компьютерная томография (КТ) [15]. Метод позволяет точно выявить деструктивные изменения полостей и косточек среднего уха, определить наличие холестеатомы и предположить ее локализацию в полостях среднего уха, если они хорошо пневматизированы [11, 16]. Для первичной холестеатомы как осложнения ХГСО характерны следующие симптомы: деструкция стенок и ремоделирование барабанной полости, деструкция и смещение косточек среднего уха [17]. В последнее время для диагностики холестеатомы все большую популярность приобретает магнитно-резонансная томография (МРТ) с использованием неэхопланарной диффузии, которая обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью [18].

В литературе нет единства в отношении предпочтительного метода диагностики холестеатомы. Некоторые авторы пишут о высокой чувствительности и специфичности КТ, в том числе для дифференциации мягкотканных изменений по характеристикам рентгеновской плотности [11, 19]. Есть пул авторов, с настороженностью относящихся к высокой диагностической эффективности метода МРТ [20]. А ряд исследователей считают, что чувствительность и специфичность обоих методов – КТ и МРТ – невысоки, и рекомендуют использовать данные лучевых исследований с осторожностью, ориентируясь в целом на клиническое суждение, которое признают приоритетным [21]. Таким образом, представляется важным определить наиболее надежный метод диагностики холестеатомы, который бы позволил планировать максимально эффективное хирургическое лечение и избегать повторных оперативных вмешательств. Кроме того, необходимо уточнить, является ли количественный показатель ограничения МР-диффузии при холестеатоме специфичным и можно ли на него ориентироваться во время исследования.

Цель настоящего исследования – сравнить чувствительность и специфичность КТ и МРТ в выявлении холестеатомы, в том числе при различных ее локализациях в полостях среднего уха, а также оценить возможность использования количественного значения ограничения МР-диффузии при холестеатоме.

## Материал и методы

В ретро-проспективное исследование включены 542 пациента (849 височных костей), обследованных за период с 2015 по 2021 г. Обследовались как амбулаторные пациенты, так и пациенты, находящиеся на лечении в стационарных условиях в двух центрах – ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ. Протокол исследования одобрен Независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол заседания № 10 от 15.10.2016). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Критерием включения в исследование служило наличие клинического диагноза ХГСО. Поскольку у пациентов отмечались различные комбинации поражений уха, для удобства дальнейшего анализа данных мы использовали количественные показатели наблюдений (то есть поражений височных костей), а не количество больных.

МРТ всем пациентам выполнили на аппарате GE Optima MR 450, напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла, по разработанному протоколу исследования, который включал в обязательном порядке неэхопланарную диффузию с высоким значением b-фактора (NON-EPI DWI (b1000)) [22]. КТ делали на аппарате Philips Brilliance iCT по стандартной программе без внутривенного контрастного усиления в 419 случаях. Во всех случаях проведения у одного пациента и КТ-, и МРТ-исследования для уточнения локализации выявленных изменений выполняли слияние МРТ- и КТ-изображений (фьюжн) [23].

Из 849 наблюдений 525 были дооперационными, а 324 имели в анамнезе минимум одно оперативное вмешательство.

После первичной обработки базы данных из анализа были исключены 189 пациентов (223 исследования), у которых отсутствовало одно из перечисленного: точные данные по локализации, размеру, МР-сигналу или гистологическая

верификация. Итого, хотя бы в один из этапов анализа вошли 353 пациента (626 обследований) (рис. 1).

Таким образом, в статистический анализ были включены данные 353 пациентов (из них 146 (41%) мужчин и 207 (59%) женщин), медиана возраста которых составила 41 год (25-й–75-й перцентили: 28–58). В анализ чувствительности и специфичности методов КТ и МРТ были включены данные 289 обследований пациентов, имеющих интраоперационную и гистологическую верификацию, среди них были как впервые выявленные, так и минимум однократно оперированные пациенты.

Были также проанализированы локализации с наиболее часто и, напротив, редко встречаемыми холестеатомами. При этом барабанная полость была разделена на несколько областей: мезотимпанум, гипотимпанум, антрум, адитус, аттик. В аттике отдельно рассматривались такие локализации, как латеральная стенка, медиальная стенка, передняя стенка, задние отделы и крыша.

Вычисляли измеряемые коэффициенты диффузии (ИКД) в виде абсолютных величин ограничения МР-сигнала непосредственно от холестеатомы. Рассчитывали относительные величины в сравнении с ИКД от ножки мозга (средний мозг) и их стандартные отклонения (SD). Вычисляли ИКД от очагов, визуально ограничивающих МР-диффузию, которые достоверно не были рецидивной или впервые выявленной холестеатомой, либо из-за локализации (например, при сопоставлении с данными КТ, в том случае если очаг ограничения был в изолированной ячейке пирамиды или за пределами полостей среднего уха), либо когда интраоперационно и гистологически холестеатома не была подтверждена. Отдельно анализировали ИКД от холестеатомы – впервые выявленной и рецидивной. Данные сигналов МРТ были просчитаны для 266 образований у 238 пациентов. У 28 пациентов образования были выявлены с двух сторон, в дальнейший анализ данные образования включали как независимые. Анализировали как абсолютные величины, так и разности сигналов, а также разности стандартных отклонений.

Статистический анализ выполняли в среде разработки Rstudio 2021.09.0 Build 351 (RStudio PBC, США) с помощью языка R версии 4.1.1. В качестве параметров описательной статистики для количественных переменных рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения, для порядковых и качественных переменных – абсолютные и относительные (%) частоты. Сравнение частот в двух группах проводили с помощью критерия хи-квадрат. В случае наличия в таблице ожидаемых частот значений меньше 5 применяли точный критерий Фишера. Уровень статистической значимости α был принят равным 0,05 – нулевые гипотезы отвергали при значениях $p < 0,05$.

## Результаты

Между подозрением на холестеатому по МРТ и выявлением холестеатомы интраоперационно обнаружена статистически значимая взаимосвязь ($p < 0,001$) (табл. 1). Чувствительность МРТ в выявлении холестеатомы составила 95,2%, специфичность – 81,2%.

Статистически значимой взаимосвязи между подозрением на холестеатому по КТ и наличием

**Рис. 1.** Схема исследования; КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография

холестеатомы выявлено не было (p = 0,677) (табл. 2). Чувствительность и специфичность КТ в выявлении холестеатом составили 60,1 и 44,7% соответственно.

Для слияния изображений выбирались пациенты, у которых были выполнены обе модальности – КТ и МРТ – и только те исследования, где при МРТ определялось ограничение диффузии и его локализация могла соответствовать холестеатоме – впервые выявленной или рецидивной. Были совмещены 236 пар исследований ушей (КТ и МРТ) с МР-картиной высокого МР-сигнала при диффузии (рис. 2).

На рис. 3 и 4 показано расхождение данных КТ и МРТ.

Одним из интересных встреченных нами случаев ложноположительных МР-результатов было грибковое поражение послеоперационной полости с отрицательной динамикой в течение 16 месяцев (рис. 5).

Были проанализированы наиболее частые локализации в полостях среднего уха, где фиксировалась холестеатома при МРТ, подтвержденная гистологически (табл. 3). Наибольшие сложности при МР-диагностике вызывала локализация холестеатомы в мезотимпануме и на уровне входа в антрум. Наименьший процент ошибочных заключений пришелся на локализацию холестеатомы вдоль латеральной стенки аттика.

**Таблица 1.** Возможности магнитно-резонансной томографии в выявлении холестеатомы

| Подозрение на холестеатому по МРТ | Холестеатома не подтверждена, абс. (%) | Холестеатома подтверждена, абс. (%) | Значение *p* |
|---|---|---|---|
| Не было | 65 (81,2) | 10 (4,8) | < 0,001 |
| Было | 15 (18,8) | 199 (95,2) | |

МРТ – магнитно-резонансная томография

**Таблица 2.** Возможности компьютерной томографии в выявлении холестеатомы

| Подозрение на холестеатому по КТ | Холестеатома не подтверждена, абс. (%) | Холестеатома подтверждена, абс. (%) | Значение *p* |
|---|---|---|---|
| Не было | 21 (44,7) | 61 (39,9) | 0,677 |
| Было | 26 (55,3) | 92 (60,1) | |

КТ – компьютерная томография

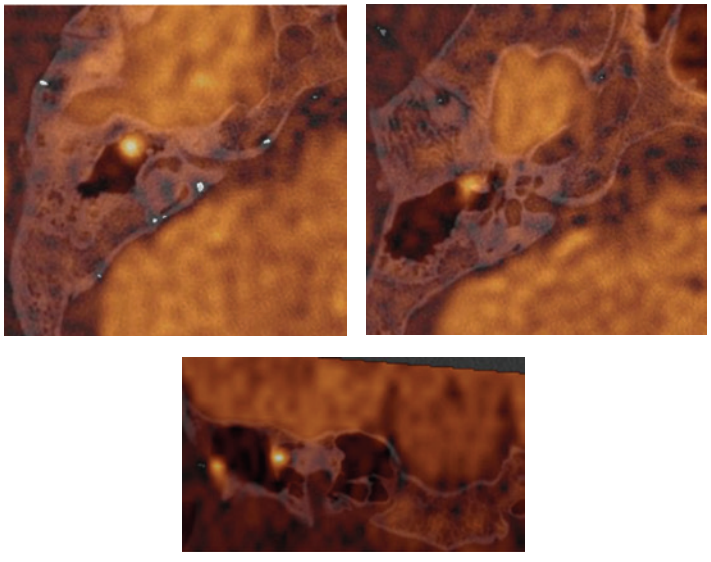

**Рис. 2.** На совмещенных КТ- и МР-изображениях видна мелкая рецидивная холестеатома в барабанной части послеоперационной полости. При этом четко видна и сама холестеатома, и ее локализация относительно стенок полости, и ее взаимоотношения с другими важными костными структурами, в том числе каналом лицевого нерва

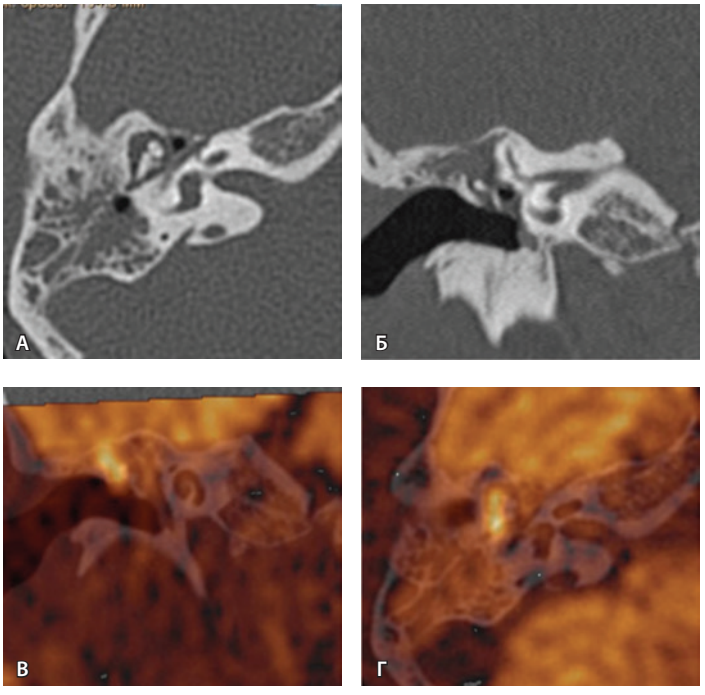


**Рис. 3.** Хронический правосторонний средний отит. По данным компьютерной томографии (**А, Б**) нет ремоделирования барабанной полости, деструкции и смещения косточек, скутум сохранен, данных за холестеатому нет. При магнитно-резонансной томографии (**В, Г**) у того же пациента выявлен очаг высокого магнитно-резонансного сигнала, который при слиянии локализовался в области пространства Пруссака. Заключение и интраоперационно – холестеатома пространства Пруссака

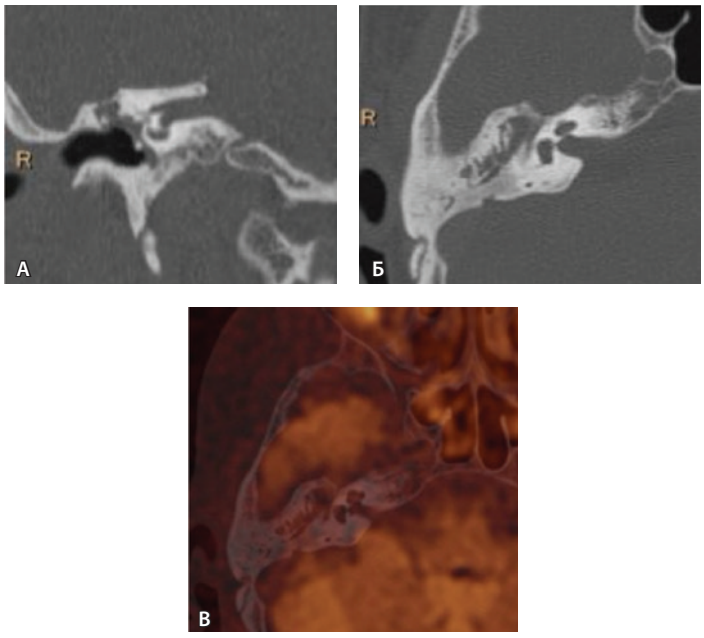


**Рис. 4.** При компьютерной томографии (КТ) визуализируются признаки хронического гнойного среднего отита справа. Наблюдаются латерализация косточек среднего уха и узурация их по имедиальной поверхности на уровне эпитимпанума (тело наковальни и головка молоточка) – классические КТ-признаки холестеатомы натянутой части барабанной перепонки (**А, Б**). Однако по данным магнитно-резонансной томографии (**В**) и в последующем при оперативном лечении холестеатома не подтверждена

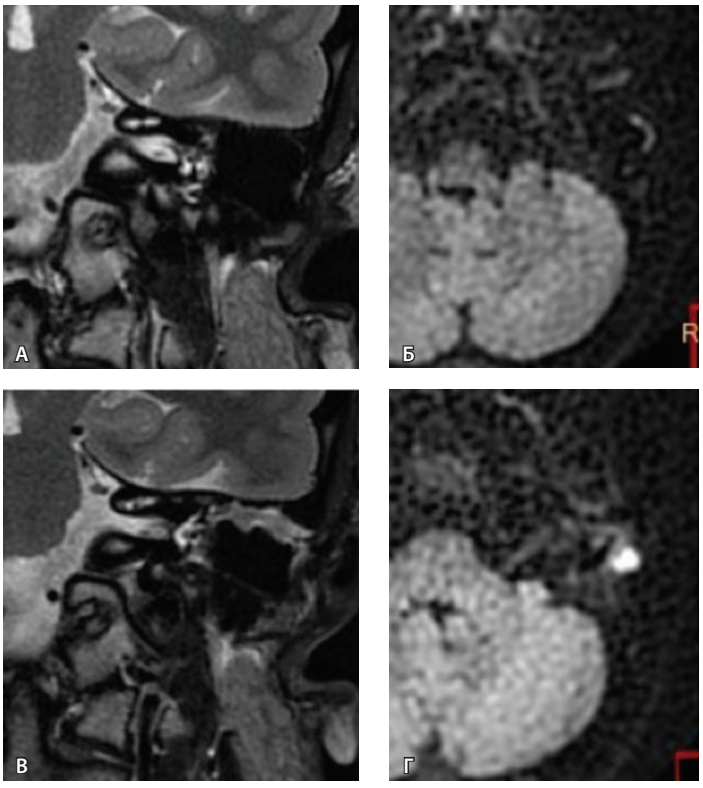


**Рис. 5.** При первичном послеоперационном исследовании на Т2-взвешенных изображениях во фронтальной плоскости определяется пневматизированная послеоперационная полость (**А**), без признаков ограничения магнитно-резонансной диффузии (**Б**). При контрольном исследовании – отрицательная динамика с появлением пристеночных разрастаний вдоль стенок послеоперационной полости (**В**), ограничивающих магнитно-резонансную диффузию (**Г**). Данные интерпретированы как рецидив холестеатомы. При оперативном лечении и последующей гистологии – грибковое поражение среднего уха

**Таблица 3.** Доля пациентов с подтвержденной холестеатомой в зависимости от локализации (по данным магнитно-резонансной томографии)

| Локализация | Холестеатома не подтверждена, абс. (%) | Холестеатома подтверждена, абс. (%) |
|---|---|---|
| Адитус (вход в антрум) | 1 (25) | 3 (75) |
| Антрум | 6 (5,4) | 106 (95,6) |
| Барабанная полость | 10 (5,4) | 175 (94,6) |
| Аттик | 7 (4,2) | 158 (95,8) |
| латеральная стенка | 2 (2) | 96 (98) |
| медиальная стенка | 4 (3,6) | 108 (96,4) |
| передняя стенка | 4 (3,4) | 112 (96,6) |
| задние отделы | 2 (2) | 96 (98) |
| крыша | 3 (2,9) | 102 (97,1) |
| Мезотимпанум | 3 (7,9) | 35 (92,1) |
| Гипотимпанум | | 21 (100) |
| Иная | | 34 (100) |

Что касается частоты холестеатом в каждой из выделенных локализаций (рис. 6), наиболее часто встречались холестеатомы, локализованные в аттике барабанной полости. Если рассматривать более точную локализацию, на первом месте была передняя и медиальная стенка аттика, а самой редкой локализацией холестеатомы оказались непосредственно вход в антрум (адитус) и гипотимпанум.

При анализе МР-сигналов отдельно для рецидивной и впервые выявленной холестеатомы существенных различий получено не было (табл. 4).

При сравнении сигналов от холестеатомы и очагов ограничения МР-диффузии, обусловленных артефактами или локальным ограниченным воспалительным процессом, в средних значениях сигнал от холестеатомы был ниже, чем от нехолестеатомного процесса (табл. 5). Однако диапазон

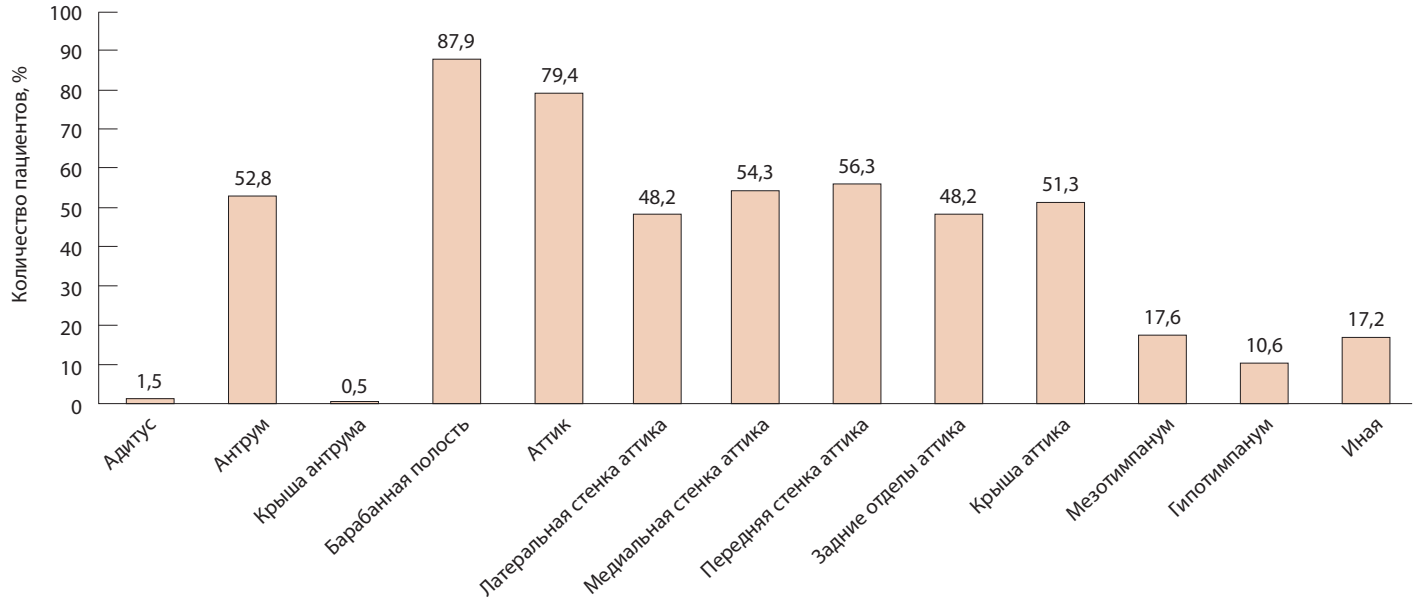


**Рис. 6.** Частота встречаемости различных локализаций среди морфологически подтвержденных холестеатом

**Таблица 4.** Показатели сигнала магнитно-резонансной томографии у пациентов с оперативным вмешательством в анамнезе и без него, мм$^2$/с (Me (LQ; UQ))

| Показатель | Не было операции (n = 156) | Была операция (n = 110) |
|---|---|---|
| Сигнал Хс | 883 (775; 1001) | 872 (783; 985) |
| SD сигнала Хс | 63 (44; 84) | 64 (47; 83) |
| Сигнал СМ | 1029 (954; 1135) | 1020 (906; 1089) |
| SD сигнала СМ | 72 (51; 87) | 76 (57; 93) |
| Разность сигналов (Хс-СМ) | -149 (-286; 14) | -128 (-268; 17) |
| Разность SD (Хс-СМ) | -6 (-28; 14) | -10 (-32; 8) |
| Стандартизованная разность сигналов | -2,2 (-5,0; 0,3) | -1,5 (-3,6; 0,2) |

СМ – средний мозг, Хс – холестеатома

значений нехолестеатомных процессов, локально ограничивающих МР-диффузию, в том числе включает в себя значение сигнала от холестеатомы, что видно на рис. 7. Поля сигналов от холестеатомы и от не холестеатомы перекрываются в средних значениях.

## Обсуждение

Полученные нами результаты чувствительности и специфичности КТ и МРТ как методов лучевого исследования для определения холестеатомы в полостях среднего уха продемонстрировали достаточно высокие показатели для МРТ и низкие – для КТ. В выявлении и характеристике холестеатомы, предполагаемой в пирамиде височной кости, для многих специалистов, как лучевых диагностов, так и оториноларингологов, КТ до сих пор приоритетный метод диагностики [17]. Ценность метода, безусловно, высока при анализе костных структур, а также для выявления и оценки костной эрозии, разрушения

**Таблица 5.** Анализ сигналов от холестеатомы и артефактов, мм$^2$/с (Me (LQ; UQ))

| Показатель | Локализация | | | Значение *p* | Значения *p*, post-hoc |
|---|---|---|---|---|---|
| | холестеатома (1) | сигнал от мозга (2) | артефакт (3) | | |
| Сигнал | 878,5 (780; 999) | 1020 (932,2; 1113,2) | 1089,5 (718,8; 1405,2) | < 0,001 | 1–2: < 0,001<br>1–3: < 0,001<br>2–3: 0,934 |
| SD | 63 (44; 83) | 71,5 (52; 90) | 63,5 (40; 91,2) | 0,004 | 1–2: 0,004<br>1–3: 0,623<br>2–3: 0,217 |

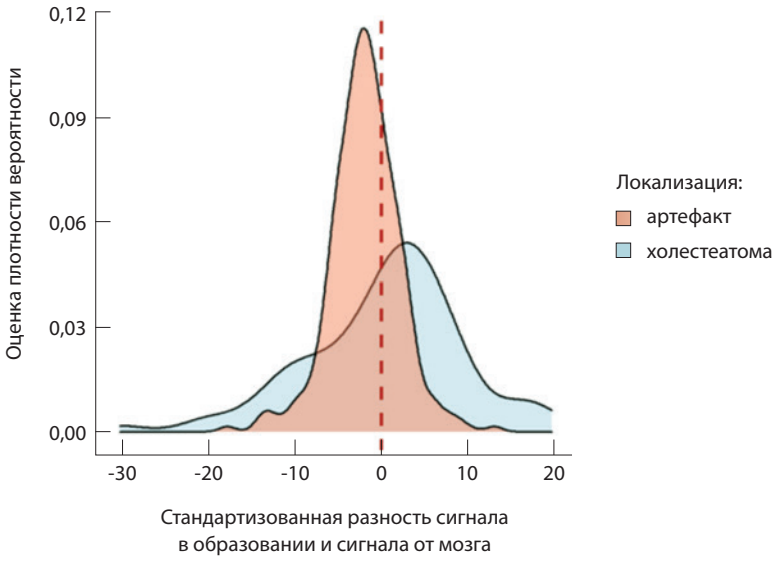


**Рис. 7.** Анализ распределений стандартизованной разности сигналов (стандартизованный сигнал с учетом отклонения)

и ремоделирования полостей среднего уха, выявления фистул с костным лабиринтом и деструкции канала лицевого нерва [24]. В литературе все еще можно встретить мнение о высокой чувствительности и специфичности методики для дифференциации мягкотканных изменений по характеристикам рентгеновской плотности [19]. Имеются разработки, позволяющие снижать дозу при КТ, не теряя при этом в диагностическом качестве [25, 26].

Исходя из полученных данных, можно констатировать: чувствительность и специфичность метода МРТ в выявлении холестеатомы существенно превосходит чувствительность и специфичность КТ, особенно в части послеоперационных исследований, что имеет корреляцию с большинством данных литературы [27].

В работе S.D. Sharma и соавт. чувствительность и специфичность КТ в диагностике послеоперационной холестеатомы составили 42,9 и 48,3% соответственно, диагностическая значимость – 28,6% [28], что не позволило использовать данный метод для контроля рецидивирования холестеатомы [23]. Мы получили довольно низкие результаты чувствительности и специфичности КТ в выявлении холестеатомы, вероятно, из-за того, что часть пациентов с гистологически и интраоперационно подтвержденным диагнозом были именно с рецидивными процессами, где нет четких КТ-критериев наличия холестеатомы. Даже при явных КТ-признаках холестеатомы – ремоделировании барабанной полости, латерализации косточек среднего уха и их кариозных изменениях – в ряде случаев диагноз не был подтвержден.

Наиболее сложными в плане диагностики предсказуемо оказались такие отделы среднего уха, как адитус и антрум, а среди отделов барабанной полости – медиальная и передняя стенки. Относительно высокая доля отрицательных значений (ложноположительных результатов) в мезотимпануме может объясняться тем, что у послеоперационных больных в месте выполнения тимпано- и оссикулопластики часто отмечаются артефакты вследствие большого количества различных по характеристикам тканей в небольшой анатомической области.

В нашем исследовании не было разницы в МР-сигналах между впервые выявленной и рецидивной холестеатомой. При сравнении сигнала от холестеатомы с сигналами от артефактов мы получили результаты, перекрывающиеся в средних значениях. Из этого следует, что полагаться только на сигнал ограничения МР-диффузии при оценке результатов исследования нельзя; крайние высокие значения наиболее подозрительны в плане возможных артефактов, но ориентироваться следует в большей степени на место возможного рецидива. В этом свете новое и более существенное значение приобретает слияние изображений КТ и МРТ (при наличии такой опции [23]) либо слияние неэхопланарных диффузионно-взвешенных изображений (NON-EPI DWI, b1000) с Т2-взвешенными изображениями или FIESTA для возможности более точной ориентировки в пирамиде височной кости, в частности в полостях среднего уха или послеоперационной полости.

## Заключение

Метод МРТ демонстрирует значительно более высокие показатели чувствительности и специфичности в диагностике холестеатомы, чем КТ.

Наше исследование не показало существенных различий в МР-семиотике и степени ограничения МР-диффузии на NON-EPI DWI (b1000) при холестеатомах, еще не подвергшихся хирургическому лечению, и рецидивных, что унифицирует МР-исследование для любых пациентов с предполагаемой холестеатомой и облегчает стандартизацию протоколов сканирования.

Не было найдено значимых различий между ограничением МР-диффузии в холестеатомах и артефактах, вызванных локальным воспалением, часто в ограниченных ячейках сосцевидного отростка, и в этом контексте возможность слияния изображений приобретает более весомое значение для исключения артефактов вне возможной зоны рецидива и определения точной топической локализации холестеатомы.

## Дополнительная информация

**Финансирование**

Исследование выполнено в рамках диссертационной работы Е.А. Степановой «Комплексная лучевая диагностика заболеваний височной кости».

**Конфликт интересов**

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

**Участие авторов**

Е.А. Степанова – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Е.В. Гаров – анализ и интерпретация клинических результатов, редактирование текста. Оба автора 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. Bukurov B, Arsovic N, Grujicic SS, Haggard M, Spencer H, Marinkovic JE. Psychometric characteristics of the chronic Otitis media questionnaire 12 (COMQ-12): stability of factor structure and replicability shown by the Serbian version. Health Qual Life Outcomes. 2017;15(1):207. doi: 10.1186/s12955-017-0782-x.
2. Пальчун ВТ, Гуров АВ, Михалева ЛМ, Гордиенко МВ. Современные подходы к оценке значимости хронического воспаления в слизистой оболочке среднего уха. Вестник оториноларингологии. 2018;83(1):75–80. doi: 10.17116/otorino201883175-80. [Pal'chun VT, Gurov AV, Mikhaleva LM, Gordienko MV. [The modern approaches to the evaluation of the importance of chronic inflammation in the mucous membrane of the middle ear]. Vestnik Oto-Rino-Laringologii [Oto-Rhino-Laryngology Bulletin]. 2018;83(1):75–80. Russian. doi: 10.17116/otorino201883175–80.]
3. Bae MR, Kang WS, Chung JW. Comparison of the Clinical Results of Attic Cholesteatoma Treatment: Endoscopic Versus Microscopic Ear Surgery. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2019;12(2):156–162. doi: 10.21053/ceo.2018.00507.
4. Shakya D, Nepal A.Total Endoscopic Perichondrium Reinforced Cartilage Myringoplasty for Anterior Perforation. Ear Nose Throat J. 2022;101(3):158–164. doi: 10.1177/0145561320946908.
5. Aquino JE, Cruz Filho NA, de Aquino JN. Epidemiology of middle ear and mastoid cholesteatomas: study of 1146 cases. Braz J Otorhinolaryngol. 2011;77(3):341–347. doi: 10.1590/s1808-86942011000300012.
6. Olszewska E, Wagner M, Bernal-Sprekelsen M, Ebmeyer J, Dazert S, Hildmann H, Sudhoff H.Etiopathogenesis of cholesteatoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2004;261(1):6–24. doi: 10.1007/s00405-003-0623-x.
7. Rutkowska J, Özgirgin N, Olszewska E. Cholesteatoma Definition and Classification: A Literature Review. J Int Adv Otol. 2017;13(2):266–271. doi: 10.5152/iao.2017.3411.
8. Shakya D, Nepal A.Transcanal Endoscopic Retrograde Mastoidectomy for Cholesteatoma: A Prospective Study. Ear Nose Throat J. 2023;102(6):NP269–NP276. doi: 10.1177/01455613211009439.
9. Rosito LPS, Canali I, Teixeira A, Silva MN, Selaimen F, Costa SSD. Cholesteatoma labyrinthine fistula: prevalence and impact. Braz J Otorhinolaryngol. 2019;85(2):222–227. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.01.005.
10. Vadiya S, Kedia A.Atticotomy, Attic Reconstruction, Tympanoplasty with or Without Ossiculoplasty, Canal Plasty and Cortical Mastoidectomy as Part of Intact Canal Wall Technique for Attic Cholesteatoma. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;67(2):128–131. doi: 10.1007/s12070-015-0821-z.
11. Степанова ЕА, Харькова НА. Лучевая диагностика хронического среднего отита, осложненного холестеатомой (обзор литературы). Радиология – практика. 2020;(4):41–51. [Stepanova EA, Khar'kova NA. [Imaging of Chronic Otitis Media With Cholesteatoma (Literature Review)]. Radiology – Practice. 2020;(4):41–51. Russian.]
12. Pollak N.Endoscopic and minimally-invasive ear surgery: A path to better outcomes. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2017;3(3):129–135. doi: 10.1016/j.wjorl.2017.08.001.
13. Mehta R, Mankekar G, Mayland E, Melder K, Arriaga MA. Endoscopic Inside-Out Mastoidectomy with the Ultrasonic Bone Aspirator. OTO Open. 2019;3(1):2473974X18821923. doi: 10.1177/2473974X18821923.
14. Volgger V, Lindeskog G, Krause E, Schrötzlmair F.Identification of risk factors for residual cholesteatoma in children and adults: a retrospective study on 110 cases of revision surgery. Braz J Otorhinolaryngol. 2020;86(2):201–208. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.11.004.
15. Yamashita K, Hiwatashi A, Togao O, Kikuchi K, Matsumoto N, Momosaka D, Nakatake H, Sakai Y, Honda H.Ultrahigh-resolution CT scan of the temporal bone. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018;275(11):2797–2803. doi: 10.1007/s00405-018-5101-6.
16. Fujiwara S, Toyama Y, Miyashita T, Osaki Y, Inamoto R, Hoshikawa H, Mori N.Usefulness of multislice-CT using multiplanar reconstruction in the preoperative assessment of the ossicular lesions in the middle ear diseases. Auris Nasus Larynx. 2016;43(3):247–253. doi: 10.1016/j.anl.2015.08.007.
17. Majeed J, Sudarshan Reddy L.Role of CT Mastoids in the Diagnosis and Surgical Management of Chronic Inflammatory Ear Diseases. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2017;69(1):113–120. doi: 10.1007/s12070-016-1023-z.
18. De Foer B, Vercruysse JP, Pouillon M, Somers T, Casselman JW, Offeciers E. Value of high-resolution computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of residual cholesteatomas in primary bony obliterated mastoids. Am J Otolaryngol. 2007;28(4):230–234. doi: 10.1016/j.amjoto.2006.09.010.
19. Mandal S, Muneer K, Roy M.High Resolution Computed Tomography of Temporal Bone: The Predictive Value in Atticoantral Disease. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;71(Suppl 2):1391–1395. doi: 10.1007/s12070-018-1465-6.
20. Songu M, Altay C, Onal K, Arslanoglu S, Balci MK, Ucar M, Ciger E, Kopar A.Correlation of computed tomography, echo-planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging and surgical outcomes in middle ear cholesteatoma. Acta Otolaryngol. 2015;135(8):776–780. doi: 10.3109/00016489.2015.1021931.
21. Nash R, Lingam RK, Chandrasekharan D, Singh A.Does non-echo-planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging have a role in assisting the clinical diagnosis of cholesteatoma in selected cases? J Laryngol Otol. 2018;132(3):207–213. doi: 10.1017/S0022215118000087.
22. Степанова ЕА, Самбулов ВИ, Вишнякова МВ. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в диагностике холестеатом среднего уха. Омский научный вестник. 2014;2(134):63–66. [Stepanova EA, Sambulov VI, Vishnyakova MV. [Diffuse-weighed magnetic resonance imaging in the middle ear cholesteatoma diagnosis]. Omsk Scientific Bulletin. 2014;2(134):63–66. Russian.]
23. Косяков СЯ, Пчеленок ЕВ, Степанова ЕА, Тарасова ОЮ. Совмещение рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии в диагностике холестеатомы среднего уха. Технология Fusion – инструмент точной локализации. Вестник оториноларингологии. 2021;86(5):90–96. doi: 10.17116/otorino20218605190. [Kosyakov SYa, Pchelenok EV, Stepanova EA, Tarasova OYu. [Combination of CT and MRT in the diagnostic of middle ear cholesteatoma. Fusion technology is precise localization tool]. Vestnik Oto-Rino-Laringologii [Oto-Rhino-Laryngology Bulletin]. 2021;86(5):90–96. Russian. doi: 10.17116/otorino20218605190.]
24. Karki S, Pokharel M, Suwal S, Poudel R.Correlation between Preoperative High Resolution Computed Tomography (CT) Findings with Surgical Findings in Chronic Otitis Media (COM) Squamosal Type. Kathmandu Univ Med J (KUMJ). 2017;15(57):84–87.

25. Guyader E, Savéan J, Clodic C, Letellier P, Meriot P, Marianowski R. Three-dimensional reconstruction of the temporal bone: Comparison of in situ, CT, and CBCT measurements. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2018;135(6):393–398. doi: 10.1016/j.anorl.2018.08.013.
26. Tada A, Sato S, Masaoka Y, Kanazawa S. Imaging of the temporal bone in children using low-dose 320-row area detector computed tomography. J Med Imaging Radiat Oncol. 2017;61(4):489–493. doi: 10.1111/1754-9485.12596.
27. Gürkov R, Berman A, Dietrich O, Flatz W, Jerin C, Krause E, Keeser D, Ertl-Wagner B. MR volumetric assessment of endolymphatic hydrops. Eur Radiol. 2015;25(2):585–595. doi: 10.1007/s00330-014-3414-4.
28. Sharma SD, Hall A, Bartley AC, Bassett P, Singh A, Lingam RK. Surgical mapping of middle ear cholesteatoma with fusion of computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance images: Diagnostic performance and interobserver agreement. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2020;129:109788. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109788.

# Comparative assessment of computed tomography and magnetic resonance imaging in the identification of the middle ear cholesteatoma

E.A. Stepanova[1] • E.V. Garov[2]

**Background:** Chronic suppurative otitis media amounts up to 22.4% among all ear, nose and throat disorders. Its complication, a middle ear cholesteatoma, is one of the most frequent causes of patients' referral to an otologist. The literature on the preferential diagnostic method for the cholesteatoma is contradictory, despite that its main treatment approach is surgery. Therefore, it is important to identify the most valid diagnostic method, which would allow for the planning of the most effective surgical treatment.

**Aim:** To compare sensitivity and specificity of computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnosis of cholesteatoma, to assess the possibility of quantitative values of MRI diffusion limitation in cholesteatoma.

**Materials and methods:** From 2015 to 2021, we examined 542 out- and in-patients (849 imagings of temporal bones) with chronic suppurative otitis media. The analysis of CT and MRI sensitivity and specificity included the data from 289 patient examinations, both with newly diagnosed cholesteatoma and having at least one past surgery and had their diagnosis verified intraoperatively and histologically. We analyzed the measured MRI diffusion coefficients from newly diagnosed and relapsed cholesteatoma. The MRI signal values were calculated for 266 masses from 238 patients.

**Results:** MRI sensitivity for the diagnosis of cholesteatoma was 95.2%, specificity 81.2%. CT sensitivity and specificity for the diagnosis of cholesteatoma were 60.1 и 44.7%, respectively. There were no differences in the measured MRI diffusion coefficients between the relapsed and newly diagnosed cholesteatomas. The comparison of cholesteatoma signals with those from artifacts showed the overlapping in their mean values; therefore, it is impossible to rely only on the value of the diffusion coefficient.

**Conclusion:** In the diagnosis of cholesteatomas, MRI is significantly more sensitive and specific than CT. No significant differences in MRI semiotics and the degree of MRI diffusion limitation at NON-EPI DWI (b1000) have been found for the cholesteatomas that had never been operated, and the relapsing cholesteatomas.

**Key words:** chronic suppurative otitis media, middle ear cholesteatomas, diagnosis, computed tomography, magnetic resonance imaging, sensitivity, specificity

**For citation:** Stepanova EA, Garov EV. Comparative assessment of computed tomography and magnetic resonance imaging in the identification of the middle ear cholesteatoma. Almanac of Clinical Medicine. 2023;51(3):154–162. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-019.

Received 5 July 2023; revised 11 July 2023; accepted 13 July 2023; published online 24 July 2023

**Elena A. Stepanova** – MD, PhD, Head of Department of Roentgenology[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9037-0034 ✉ Ul. Shchepkina 61/2–15, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: stepanovamoniki@gmail.com

**Evgeny V. Garov** – MD, PhD, Head of Department of Ear Microsurgery[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2473-3113. E-mail: egarov@yandex.ru

**Funding**

The study was performed as a part of the thesis by E.A. Stepanova "Combined radiation diagnostics of the temporal bone diseases".

**Conflict of interests**

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

**Authors' contributions**

E.A. Stepanova, the study concept and design, data collection, management, and analysis, text writing; E.V. Garov, analysis and interpretation of clinical results, text editing. Both 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] Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

[2] The Sverzhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute; Zagorodnoe shosse 18A, Moscow, 117152, Russian Federation

Оригинальная статья

# Винкристиновая полинейропатия у детей с острым лимфобластным лейкозом: взаимосвязь с генетическим вариантом rs924607 в гене *CEP72*

Корякина О.В.[1, 2] • Ковтун О.П.[1] • Цаур Г.А.[1, 2, 3] • Цыганко Е.В.[2, 3] • Фечина Л.Г.[2, 3] • Базарный В.В.[1]

**Корякина Оксана Валерьевна** – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики лечебно-профилактического факультета[1]; врач-невролог неврологического отделения[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4595-1024 ✉ 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, Российская Федерация. E-mail: koryakina09@mail.ru

**Ковтун Ольга Петровна** – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, ректор[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5250-7351. E-mail: usma@usma.ru

**Цаур Григорий Анатольевич** – д-р мед. наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии[1]; заведующий лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии[2]; вед. науч. сотр. лаборатории клеточной терапии онкогематологических заболеваний[3]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9881-6221. E-mail: tsaurga@mis66.ru

**Цыганко Елена Владимировна** – биолог лаборатории молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии[2]; науч. сотр. лаборатории молекулярно-генетических исследований[3]. E-mail: tsygankoev@mis66.ru

**Фечина Лариса Геннадьевна** – канд. мед. наук, заместитель главного врача по онкологии и гематологии[2], вед. науч. сотр. лаборатории клеточной терапии онкогематологических заболеваний[3]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1885-3912. E-mail: fechinalg@mis66.ru

**Базарный Владимир Викторович** – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. центральной научно-исследовательской лаборатории[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0966-9571. E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru

**Обоснование.** Винкристиновая полинейропатия – основное нейротоксическое осложнение при лечении острого лимфобластного лейкоза у детей. Считается, что между генетическими вариантами в генах-кандидатах, ассоциированных с проявлениями нейротоксичности винкристина в различных этнических группах, существует тесная взаимосвязь. Следовательно, идентификация генетических факторов риска, лежащих в основе предрасположенности к винкристиновой полинейропатии, позволит разработать эффективные методы превентивной диагностики, направленной на определение группы высокого риска среди пациентов, получающих винкристин, для персонализированного подхода в химиотерапии.

**Цель** – изучить взаимосвязь между генетическим вариантом rs924607 в гене *CEP72* и винкристиновой полинейропатией у детей с острым лимфобластным лейкозом.

**Материал и методы.** В одноцентровом когортном исследовании участвовали 199 детей в возрасте от 3 до 17 лет с впервые установленным острым лимфобластным лейкозом, которые получали химиотерапию по протоколу ALL-MB 2015. Всем пациентам выполнили генотипирование однонуклеотидного варианта rs924607 в гене *CEP72* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с последующей оценкой результатов методом аллельной дискриминации и провели сравнительный анализ частоты встречаемости, клинических признаков винкристиновой полинейропатии в зависимости от носительства изучаемого генетического варианта.

**Результаты.** Частота встречаемости винкристиновой полинейропатии в исследуемой группе детей составила 81,0% (n = 161). Среди них преобладали пациенты, имеющие 2-ю степень тяжести по шкале NCI-CTCAE. Однонуклеотидный вариант rs924607 в гене *CEP72* имел значительно выраженную связь с данным нейротоксическим осложнением. При этом 19,1% (n = 38) пациентов были гомозиготными по минорной аллели (генотип TT), а 46,2% (n = 92) имели гетерозиготный генотип CT. Среди пациентов, имевших хотя бы одну аллель риска (T), отношение шансов развития винкристиновой полинейропатии составило 2,91 (95% доверительный интервал 1,41–5,99, p = 0,004). Статистически значимой связи между изучаемым генетическим вариантом и клиническими признаками полинейропатии, индуцированной винкристином, нами не выявлено.

**Заключение.** Однонуклеотидный вариант rs924607 в гене *CEP72* может рассматриваться в качестве предполагаемого фармакогенетического маркера при винкристиновой полинейропатии.

**Ключевые слова:** винкристин, нейротоксичность, острый лейкоз, полинейропатия, генетический вариант, CEP72

**Для цитирования:** Корякина ОВ, Ковтун ОП, Цаур ГА, Цыганко ЕВ, Фечина ЛГ, Базарный ВВ. Винкристиновая полинейропатия у детей с острым лимфобластным лейкозом: взаимосвязь с генетическим вариантом rs924607 в гене CEP72. Альманах клинической медицины. 2023;51(3):163–170. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-016.

Поступила 25.05.2023; доработана 14.06.2023; принята к публикации 23.06.2023; опубликована онлайн 12.07.2023

[1] ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, Российская Федерация

[2] ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»; 620149, г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, 32, Российская Федерация

[3] ГАУЗ СО «Центр специализированных видов медицинской помощи «Институт медицинских клеточных технологий»; 620026, г. Екатеринбург, ул. Карла Маркса, 22а, Российская Федерация

Злокачественные новообразования лимфоидной и кроветворной ткани – одна из актуальных проблем детской онкологии. Ведущее место в структуре онкогематологических заболеваний занимает острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), частота которого достигает 75% [1–3]. Благодаря современным методам диагностики, программной химиотерапии прогноз заболевания значительно улучшился, а выживаемость пациентов существенно повысилась [4, 5].

Общеизвестно, что применение высокодозной и интенсивной полихимиотерапии характеризуется развитием различных побочных эффектов, среди них достаточно часто встречается поражение нервной системы [6–8]. К химиотерапевтическим препаратам первой линии при лечении ОЛЛ у детей относится винкристин. Препарат вызывает остановку митоза, приводящую к гибели клеток в метафазе, что достигается нарушением образования микротрубочек митотического веретена [9]. Основное токсическое осложнение данного цитостатика – винкристиновая полинейропатия (ВП), присоединение которой может привести к уменьшению дозы или отмене препарата и, как следствие, – к снижению эффективности лечения основного заболевания. В ряде случаев развитие тяжелых неврологических расстройств определяет формирование инвалидности.

Сегодня не существует надежных способов первичной профилактики ВП, а также стратегий по снижению токсичности этого препарата. Именно поэтому актуальным представляется поиск доступных и информативных биологических маркеров винкристиновой нейротоксичности, которые можно было бы использовать в качестве диагностических и прогностических критериев. Среди перспективных методов, направленных на выявление пациентов с высоким риском развития ВП, рассматривается фармакогенетическое тестирование, основанное на идентификации генетических вариантов в генах-кандидатах, ассоциированных с токсическими эффектами винкристина. В литературе отсутствуют публикации результатов исследований по вкладу rs924607 в гене *CEP72* в развитие ВП у пациентов российской популяции. В этой связи целью нашего исследования было изучить взаимосвязь между генетическим вариантом rs924607 в гене *CEP72* и ВП у детей с ОЛЛ.

## Материал и методы

Проведено одноцентровое когортное исследование с участием 199 детей в возрасте от 3 до 17 лет с впервые установленным диагнозом ОЛЛ, получающих лечение по протоколу ALL-MB 2015 [10] на базе Центра детской онкологии и гематологии Областной детской клинической больницы г. Екатеринбурга. В исследование не включали больных с критическим состоянием по основному заболеванию и пациентов с органическим поражением нервной системы.

На фоне проводимой химиотерапии пациенты были разделены на две подгруппы: подгруппа 1 (n = 161) – пациенты, развившие клинику ВП, и подгруппа 2 (n = 38) – дети без клинических симптомов поражения периферической нервной системы. Размер подгрупп предварительно не рассчитывался. По полу и возрасту пациенты в обеих подгруппах были сопоставимы.

В исследуемой когорте больных проводилась оценка неврологического статуса по стандартной методике [11]. Нейротоксичность оценивали по шкале «Общие критерии терминологии нежелательных явлений» Национального института рака США (англ. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE), версия 5.0 от 2017 г. [12]. Пациентам с клиникой периферической полинейропатии выполняли стимуляционную электронейромиографию (ЭНМГ) нервов нижних конечностей с исследованием моторных волокон большеберцового и малоберцового нервов и сенсорных волокон малоберцового и икроножного нервов. Полученные данные ЭНМГ-исследования сравнивали с общепринятыми нормативными значениями [13]. Всем пациентам однократно проводили генотипирование однонуклеотидного варианта rs924607 в гене *CEP72* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с последующей оценкой результатов с помощью аллельной дискриминации. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови пациентов на этапе клинико-гематологической ремиссии.

Допустимость выполнения исследования и его приемлемость были одобрены локальным этическим комитетом Областной детской клинической больницы (протокол № 8 от 23.11.2021). От законных представителей пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных осуществляли методом вариационной статистики с использованием компьютерной программы Statistica, версия 10 (Dell StatSoft). Качественные признаки описывали простым указанием количества пациентов и доли (в процентах) для каждой категории с оценкой статистической значимости с помощью критерия $\chi^2$ Пирсона. Все количественные признаки описаны в виде медианы и границ межквартильного интервала – Me (Q1–Q3). Статистическая значимость полученных результатов оценивалась с помощью

непараметрического критерия Манна – Уитни. Для оценки связи изучаемых параметров с вероятностью развития неврологических осложнений рассчитывали отношение шансов с помощью четырехпольной таблицы и онлайн калькулятора (www.medcalc.org). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

## Результаты

В исследуемую группу вошли 199 детей в возрасте от 3 до 17 лет, медиана составила 5 (3–9) лет. У всех пациентов ОЛЛ установлен впервые на основании клинических рекомендаций [14], при этом преобладал В-линейный вариант заболевания (92,0%; n = 184). По полу дети разделились примерно одинаково: 105 мальчиков (52,5%) и 95 девочек (47,5%). Химиотерапия ОЛЛ проводилась по протоколу с применением арсенала химиотерапевтических препаратов, включая алкалоид растительного происхождения на основе барвинка – винкристин. На фоне специфического лечения у большинства пациентов (81,0%; n = 161) сформировалась ВП. У 19,0% (n = 38), то есть у каждого пятого ребенка, данных за поражение периферической нервной системы получено не было.

Из числа пациентов с клиническими признаками ВП (n = 161) у 87,6% (n = 141) больных ВП дебютировала на индукционном этапе химиотерапии, при этом медиана появления симптомов составила 16 (11–21) дней. Практически у половины указанной группы детей (46,1%; n = 65) симптомы манифестировали во время первого лечебного цикла. В 10,5% случаев (n = 17) признаки нейротоксического осложнения возникли в период консолидации (медиана 91 (56–98) день), и у 3 (1,9%) человек неврологические симптомы ВП появились на этапе поддерживающей терапии. При оценке клинической картины ВП выявлена различная комбинация сенсорных, моторных и вегетативных расстройств или изолированные неврологические нарушения (табл. 1).

При оценке степени тяжести нейротоксичности винкристина по шкале NCI-CTCAE отмечено превалирование ВП 2-й степени тяжести – у 62,7% (n = 101). У каждого третьего ребенка – 31,7% (n = 51) – регистрировали 3-ю степень тяжести. ВП 1-й степени тяжести наблюдалась у 5,6% (n = 9).

При изучении длительности клинических проявлений ВП установлено, что в большинстве случаев – 95,0% (n = 153) – симптомы регрессировали и их продолжительность составила 25 дней (медиана 20 (14–30) дней). В последующем на этапе продолжения химиотерапии у 68,9% (n = 111) пациентов эпизоды ВП повторялись. При этом у 72,9% (n = 81) степень тяжести повторных неврологических симптомов была ниже в отличие от проявлений первого эпизода. Однако у 5 (4,5%) человек повторяющиеся эпизоды характеризовались нарастанием степени выраженности симптомов. У 5,0% (n = 8) впервые возникшие симптомы ВП сохранялись в течение всего периода наблюдения, из них двое выбыли из исследования в связи с летальным исходом, связанным с прогрессированием основного заболевания и развитием осложнений. У оставшихся 6 детей симптомы ВП были необратимыми на протяжении всего периода наблюдения, продолжительность которого составила 578 дней (медиана 574 (504–695) дня).

По данным ЭНМГ-исследования в группе детей, у которых наблюдались неврологические нарушения с вовлечением нижних конечностей (n = 87), были выявлены низкие значения амплитуды М-ответа при стимуляции малоберцовых нервов в трех стандартных точках [15] справа (медиана в точке 1–1,9 (1,2–2,5); в точке 2–1,5 (1,1–2,4); в точке 3–1,5 (1,0–2,2) мВ) и слева (медиана в точке 1–1,8 (1,3–2,1); в точке 2–1,7 (1,3–2,0); в точке 3–1,7 (1,3–2,1) мВ). В то же время медиана значений скорости распространения возбуждения как на проксимальных, так и на дистальных участках проекции малоберцовых нервов находилась в пределах нормативных значений (справа – 48,8 (46,5–51,9); 48,6 (44,6–58,2) м/с и слева 47,9 (45,2–51,3); 48,3 (44,5–56,7) м/с соответственно). Таким образом, в изучаемой группе детей по результатам проведенного ЭНМГ-исследования регистрировалась моторная аксональная нейропатия малоберцовых нервов.

Генотипирование однонуклеотидного варианта rs924607 в гене *CEP72* проведено у всех 199 пациентов. При этом 38 (19,1%) были

**Таблица 1.** Общая клиническая характеристика винкристиновой полинейропатии у детей

| Характер неврологических нарушений | Общее количество пациентов (n = 161), абс. (%) |
|---|---|
| Сочетанный | 98 (60,9) |
| сенсорные и моторные | 40 (24,8) |
| сенсорные и вегетативные | 24 (14,9) |
| моторные и вегетативные | 14 (8,8) |
| сенсорные, моторные и вегетативные | 20 (12,4) |
| Изолированный | 63 (39,1) |
| сенсорные | 34 (21,1) |
| моторные | 18 (11,2) |
| вегетативные | 11 (6,8) |

**Таблица 2.** Частота встречаемости винкристиновой полинейропатии в зависимости от генотипа rs924607, абс. (%)

| Факт наличия ВП | Генотип CC (n = 69) | Генотип CT (n = 92) | Генотип TT (n = 38) | Значение *p* |
|---|---|---|---|---|
| ВП «+» | 48 (69,6) | 79 (85,9) | 34 (89,6) | 0,011 |
| ВП «-» | 21 (30,4) | 13 (14,1) | 4 (10,5) | |

ВП – винкристиновая полинейропатия

гомозиготными по минорной аллели (генотип TT), генотип CT имели 46,2% (n = 92) пациентов, генотип CC встречался у 34,7% (n = 69). При сравнительном анализе частоты встречаемости ВП в зависимости от генотипа отмечено, что в подгруппе детей, которые имели генотип CC, число тех, у кого не сформировалась ВП, было выше в отличие от пациентов с генотипами CT и TT (табл. 2).

Для уточнения влияния генотипов на вероятность развития ВП мы рассчитали отношение шансов (табл. 3). Подтверждена статистически значимая связь в той комбинации, где в подгруппах 1 и 2 генотип CC противопоставляли генотипам CT и TT. В этом случае отношение шансов развития ВП составило 2,91 (95% доверительный интервал 1,41–5,99, p = 0,004). Таким образом, у пациентов, имеющих rs924607 в гомо- или гетерозиготном состоянии (генотип TT или CT соответственно), шанс присоединения нейротоксического осложнения при лечении винкристином был практически в 3 раза выше, чем у тех детей, которые имели генотип CC.

При изучении ассоциации генотипа со степенью тяжести, характером неврологических симптомов и повторяемостью эпизодов ВП мы не выявили статистической значимости по всем рассмотренным клиническим признакам при их сравнении в подгруппах пациентов в зависимости от носительства rs924607 в гене *CEP72* (табл. 4). При этом во всех подгруппах преобладали больные с 1-й или 2-й степенью тяжести ВП, наличием сочетанного характера неврологических нарушений и повторных эпизодов.

**Таблица 3.** Частота встречаемости винкристиновой полинейропатии у пациентов с разными вариациями носительства rs924607, абс. (%)

| Генотип | ВП «+» (n = 161) | ВП «-» (n = 38) | ОШ | 95% ДИ | Значение *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| TT | 34 (21,1) | 4 (10,5) | 2,27 | 0,75–6,86 | 0,205 |
| CT + CC | 127 (78,9) | 34 (89,5) | | | |
| CT + TT | 113 (70,2) | 17 (44,7) | 2,91 | 1,41–5,99 | 0,004 |
| CC | 48 (29,8) | 21 (55,3) | | | |

ВП – винкристиновая полинейропатия, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов при сравнении показателей в подгруппах

Следует отметить, что при сравнительном анализе сроков манифестации ВП в группах детей с разными генотипами статистически значимых различий не получено. Так, симптомы нейротоксического осложнения появились на индукционном этапе лечения у 70,2% (n = 99) пациентов с генотипами TT или CT и у 29,8% (n = 42) больных с генотипом CC. В то же время из 20 детей, у которых ВП дебютировала во время консолидирующей терапии, 70,0% (n = 14) имели генотип TT или CT и 30,0% (n = 6) – генотип CC. Продолжительность первого эпизода ВП тоже была практически одинаковой, и у детей с генотипом CC составила 47,1 дня (медиана 20,0 (15,0–32,2) дня), в подгруппе пациентов с генотипом CT – 46,9 дня (медиана 19,0 (12,0–29,0) дня) и TT – 59,2 дня (медиана 26,0 (15,0–31,0) дня). В итоге полученные нами результаты показывают, что изучаемый вариант гена *CEP72* не влияет на характеристики, определяющие клиническую картину ВП.

## Обсуждение

ВП – одно из частых и значимых осложнений химиотерапии при лечении ОЛЛ у детей. Присоединение неврологических симптомов может приводить к ухудшению состояния больного и формированию инвалидности. Сегодня задачей химиотерапии считается не только достижение максимального противоопухолевого эффекта, но и снижение неблагоприятных последствий проводимого лечения [6]. Все больше внимания уделяется изучению генов-кандидатов, которые могут ассоциироваться с побочными реакциями химиотерапевтических препаратов [16]. В исследованиях последних лет показаны значимые взаимосвязи между вариантами различных генов и винкристиновой токсичностью [17]. Ряд работ посвящен генам-кандидатам, участвующим в метаболизме винкристина. В частности, R. P. Sims показал, что генотип *CYP3A5*3* приводит к низкой экспрессии белка CYP3A5, снижению метаболизма винкристина и повышению его нейротоксичности у пациентов европеоидной расы [18]. В других исследованиях отмечена взаимосвязь между однонуклеотидными вариантами в генах *ABCB1, ABCC1, ACTG1, CAPG, MAP4, SLC5A7, TTPA* и *TUBB1* и ВП у детей [19, 20]. Вместе с тем устойчивых генетических вариантов, ассоциированных с повышенным риском нейротоксичности винкристина, выявлено не было.

Перспективным биомаркером ВП считается генетический вариант в промоторе гена, кодирующего центросомный белок (англ. centrosomal

**Таблица 4.** Клинические признаки винкритиновой полинейропатии у детей в зависимости от генотипа rs924607

| Клинический признак | Количество пациентов, абс. | | | Значение *p* |
|---|---|---|---|---|
| | генотип CC (n = 48) | генотип CT (n = 79) | генотип TT (n = 34) | |
| Степень тяжести по NCI-CTCAE | | | | |
| 1-я или 2-я | 32 | 54 | 24 | 0,931 |
| 3-я | 16 | 25 | 10 | |
| Характер неврологических симптомов | | | | |
| изолированный | 18 | 31 | 15 | 0,826 |
| сочетанный | 30 | 48 | 19 | |
| Количество эпизодов ВП | | | | |
| 1 | 13 | 26 | 11 | 0,775 |
| 2 и более | 35 | 53 | 23 | |

ВП – винкристиновая полинейропатия

protein 72, *CEP72*), необходимый для образования микротрубочек, входящих в состав цитоскелета эукариотических клеток, включая нейроны [21]. B. Diouf и соавт. провели анализ ассоциаций на основании полногеномного профиля однонуклеотидных вариантов более чем 300 детям и установили, что генетический вариант rs924607 в промоторной области гена *CEP72* статистически значимо связан с риском развития ВП при терапии по протоколам St. Jude Total XIIIB и COG AALL0433. При этом гомозиготные носители минорной аллели (T) имели не только высокую распространенность, но и тяжелую степень ВП. Кроме того, авторами показано, что аллель риска T создает сайт связывания для репрессора транскрипции, вызывая снижение экспрессии мРНК, а уменьшение экспрессии белка *CEP72* в нейронах человека и лейкозных клетках повышает их чувствительность к винкристину [22].

В повторных исследованиях были получены противоречивые результаты. A. Gutierrez-Camino и соавт., как и N. K. Zgheib и соавт., при изучении генотипа rs924607 (TT) в гене *CEP72* в когортах детей разного этнического происхождения не выявили связи данного генетического варианта с развитием ВП [23, 24]. Однако G. E. B. Wright и соавт. подтвердили роль генотипа rs924607 (TT) в гене *CEP72* в предрасположенности к ВП в ретроспективном анализе данных группы пациентов детского возраста преимущественно европейского этнического происхождения [20]. Такие несогласованные результаты в первую очередь связывают с разным генетическим фоном изучаемых популяций и с тем фактом, что A. Gutierrez-Camino и соавт. ограничили свое исследование фазой индукции ремиссии, тогда как остальные исследователи изучали ВП на всех этапах химиотерапии. Кроме того, следует учитывать использование разных протоколов лечения в упомянутых работах.

В нашем исследовании все пациенты получали терапию в соответствии с протоколом ALL-MB 2015. При изучении rs924607 в гене *CEP72* мы обнаружили, что данный генетический вариант был связан с высокой частотой ВП у детей, получающих химиотерапию по поводу ОЛЛ. При этом у пациентов, унаследовавших одну или две копии минорной аллели (генотипы TT и CT), ВП дебютировала почти в 3 раза чаще, чем у детей с генотипом CC. Следует отметить, что зарубежными авторами, изучавшими однонуклеотидные варианты в гене *CEP72* при ВП, выявлена неблагоприятная роль генотипа TT. В то же время CT и CC рассматриваются в качестве генотипов, которые связаны с низким риском нейротоксичности, индуцированной винкристином [22]. Согласно результатам нашего исследования, пациенты, имеющие генотип CT, по частоте встречаемости ВП практически не отличались от пациентов с генотипом TT. Вероятно, изолированное носительство минорной аллели rs924607 тоже вносит вклад в ее развитие.

Винкристин широко используется для лечения ОЛЛ у детей. Частота встречаемости ВП варьирует в диапазоне от 10 до 100%, что связывают с применением разных протоколов химиотерапии, которые включают вариативные схемы и дозирование препарата, способы оценки неврологических симптомов, факторы риска [17, 25, 26]. В нашем исследовании ВП сформировалась у 81,0% детей. В большинстве случаев клинические признаки манифестировали во время фазы индукции ремиссии. Отметим, что в ряде работ также наблюдалось развитие нейротоксического осложнения в течение первого месяца специфического лечения [27, 28]. В нашей работе в клинической картине ВП доминировали сочетанные неврологические расстройства, которые в основном имели 2-ю степень тяжести по шкале NCI-CTCAE. Как правило, симптомы поражения периферической нервной системы имели обратимый характер. Однако у большинства детей эпизоды ВП повторялись во время лечения, а у 5,0% пациентов неврологические нарушения сохранялись в течение всего периода наблюдения. По данным ЭНМГ-исследования у больных отмечалось аксональное поражение с преимущественным

вовлечением моторных волокон малоберцовых нервов. Полученные нами результаты согласуются с некоторыми исследовательскими работами по изучению нейрофизиологических данных у детей с химиоиндуцированной периферической полинейропатией [29, 30].

При оценке влияния rs924607 в гене *CEP72* на клинические характеристики ВП мы не обнаружили статистически значимых различий по времени дебюта, степени тяжести, характеру неврологических нарушений, длительности и повторяемости эпизодов ВП у детей, имеющих генотипы TT, CT или CC. Однако в исследовании B. Diouf и соавт. степень тяжести ВП при первом эпизоде у пациентов, гомозиготных по аллели риска (генотип TT), была выше [22]. Данное несоответствие полученных результатов можно объяснить разной интенсивностью химиотерапевтических протоколов. Кроме того, нельзя исключать роль других факторов и патогенетических механизмов, участвующих в развитии и характере течения нейротоксического осложнения.

## Заключение

Винкристиновая полинейропатия, будучи распространенным нейротоксическим осложнением химиотерапии, представляет собой важную клиническую проблему. В настоящее время не существует доступных и информативных биологических маркеров, которые можно было бы использовать в качестве предикторов развития этого осложнения. Фармакогенетическое тестирование признано перспективным методом ранней диагностики повреждения периферической нервной системы, индуцированного винкристином. Результаты, полученные нами в ходе проведенного исследования, подтверждают важность однонуклеотидного варианта rs924607 в гене *CEP72* для прогнозирования нейротоксичности, вызванной винкристином, и дают основание рассматривать этот вариант в качестве многообещающего генетического маркера, учитывая его взаимосвязь с повышенным риском развития ВП и потенциальную роль в патогенетических механизмах поражения периферической нервной системы.

## Дополнительная информация

**Финансирование**

Исследование проведено при поддержке ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов**

О.В. Корякина – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; О.П. Ковтун – концепция исследования, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Г.А. Цаур – концепция исследования, редактирование текста; Е.В. Цыганко – проведение молекулярно-генетических исследований, редактирование текста; Л.Г. Фечина – интерпретация клинических данных, редактирование текста; В.В. Базарный – концепция и дизайн исследования, 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.

**Благодарности**

Авторы выражают благодарность заведующей отделом функциональной диагностики ГАУЗ СО «ОДКБ» С.И. Михайловской и врачу функциональной диагностики ГАУЗ СО «ОДКБ» А.В. Репаковой за помощь в проведении нейрофизиологических исследований, а также канд. физ.-мат. наук, доценту кафедры вычислительной математики и компьютерных наук УрФУ С. И. Солодушкину за участие в статистической обработке данных.

## Список литературы / References

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, ред. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021. 252 с. [Kaprin AD, V.V. Starinskiy VV, Shakhzadova AO, editors. [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (incidence and mortality)]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii; 2021. 252 p. Russian.]
2. Yi X.Sixty Percent of Childhood Tumors in Our Country Are Leukemia. Chi Acad J Electr Publ House, B01. 2021. doi: 10.44211/n.cnki.nysbz.2021.000050.
3. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A.Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023;73(1):17–48. doi: 10.3322/caac.21763.
4. Румянцев АГ. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2016;95(4):11–22. [Rumyantsev AG. [Evolution of acute lymphoblastic leukemia treatment in children]. Pediatria n.a. G.N. Speransky. 2016;95(4):11–22.]
5. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, Klausen TW, Jónsson ÓG, Palk K, Pruunsild K, Quist-Paulsen P, Vaitkeviciene G, Vettenranta K, Åsberg A, Frandsen TL, Marquart HV, Madsen HO, Norén-Nyström U, Schmiegelow K.Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2018;32(3):606–615. doi: 10.1038/leu.2017.265.
6. Заева ГЕ, Валиев ТТ, Гавриленко ТФ, Моисеенко ЕИ, Медведовская ЕГ, Михайлова СН, Синягина ЮВ. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. Современная онкология. 2016;18(1):55–60. [Zaeva GE, Valiev TT, Gavrilenko TF, Moiseenko EI, Medvedovskaya EG, Mikhailova SN, Sinyagina YV. [Long-term effects of pediatric cancer therapy: 35-year clinical experience]. Journal of Modern Oncology. 2016;18(1):55–60. Russian.]

7. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2020;105(11):2524–2539. doi: 10.3324/haematol.2020.247031.
8. Валиев ТТ, Шервашидзе МА, Белышева ТС. Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002. Онкогематология. 2022;17(3):137–159. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-137-159. [Valiev TT, Shervashidze MA, Belysheva TS. [Toxicity assessment of acute lymphoblastic leukemia treatment protocol ALL IC-BFM 2002]. Oncohematology. 2022;17(3):137–159. Russian. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-137-159.]
9. Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. Nat Rev Cancer. 2004;4(4):253–265. doi: 10.1038/nrc1317.
10. Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева; Кооперативная группа Москва – Берлин по исследованию острого лимфобластного лейкоза у детей. ALL-MB 2015 [Интернет]. 10.10.2015. Доступно на: https://fnkc.ru/docs/ALLMB2015.pdf. [Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; the Cooperative Moscow-Berlin Group for the study of acute lymphoblastic leukemia in children. ALL-MB 2015 [Internet]. 2015 Oct 10. Russian. Available from: https://fnkc.ru/docs/ALLMB2015.pdf.]
11. Зыков ВП, Ширеторова ДЧ, Шадрин ВН, Чучин МЮ, Бегашева ОИ, Комарова ИБ, Степанищев ИЛ. Методы исследования в детской неврологии: учебное пособие. М.: Триада-Х; 2004. 112 с. [Zykov VP, Shiretorova DCh, Shadrin VN, Chuchin MYu, Begasheva OI, Komarova IB, Stepanishchev IL. [Research methods in pediatric neurology: study guide. Moscow: Triada-X; 2004. 112 p. Russian.]
12. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. Version 5.0. 2017 Nov 27. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
13. Санадзе АГ, Касаткина ЛФ. Клиническая электромиография для практических неврологов. 3-е изд., перераб. и дополн. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 80 с. [Sanadze AG, Kasatkina LF. [Clinical electromyography for practicing neurologists. 3rd ed., rev. and enlarg.]. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 80 p. Russian.]
14. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Острый лимфобластный лейкоз: клинические рекомендации [Интернет]. 19.05.2020. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/529_1. [Ministry of Health of the Russian Federation. Acute lymphoblastic leukemia: clinical guidelines [Internet]. 2020 May 19. Russian. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/529_1.]
15. Николаев СГ. Электромиография: клинический практикум. 2-е изд., испр. и дополн. Иваново: Нейрософт; 2019. 392 с. [Nikolaev SG. [Electromyography: a clinical tutorial. 2nd ed., rev. and enlarg.]. Ivanovo: Neyrosoft; 2019. 392 p. Russian.]
16. Гурьева ОД, Савельева МИ, Валиев ТТ. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2021;8(4):60–70. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70. [Gurieva OD, Savelyeva MI, Valiev TT. [Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review)]. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(4):60–70. Russian. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70.]
17. Yang QY, Hu YH, Guo HL, Xia Y, Zhang Y, Fang WR, Li YM, Xu J, Chen F, Wang YR, Wang TF. Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Genetic Variation as a Potential Risk Factor. Front Pharmacol. 2021;12:771487. doi: 10.3389/fphar.2021.771487.
18. Sims RP. The effect of race on the CYP3A-mediated metabolism of vincristine in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. J Oncol Pharm Pract. 2016;22(1):76–81. doi: 10.1177/1078155214553143.
19. Ceppi F, Langlois-Pelletier C, Gagné V, Rousseau J, Ciolino C, De Lorenzo S, Kevin KM, Cijov D, Sallan SE, Silverman LB, Neuberg D, Kutok JL, Sinnett D, Laverdière C, Krajinovic M. Polymorphisms of the vincristine pathway and response to treatment in children with childhood acute lymphoblastic leukemia. Pharmacogenomics. 2014;15(8):1105–1116. doi: 10.2217/pgs.14.68.
20. Wright GEB, Amstutz U, Drögemöller BI, Shih J, Rassekh SR, Hayden MR, Carleton BC, Ross CJD; Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety Consortium. Pharmacogenomics of Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy Implicates Pharmacokinetic and Inherited Neuropathy Genes. Clin Pharmacol Ther. 2019;105(2):402–410. doi: 10.1002/cpt.1179.
21. Oshimori N, Li X, Ohsugi M, Yamamoto T. Cep72 regulates the localization of key centrosomal proteins and proper bipolar spindle formation. EMBO J. 2009;28(14):2066–2076. doi: 10.1038/emboj.2009.161.
22. Diouf B, Crews KR, Lew G, Pei D, Cheng C, Bao J, Zheng JJ, Yang W, Fan Y, Wheeler HE, Wing C, Delaney SM, Komatsu M, Paugh SW, McCorkle JR, Lu X, Winick NJ, Carroll WL, Loh ML, Hunger SP, Devidas M, Pui CH, Dolan ME, Relling MV, Evans WE. Association of an inherited genetic variant with vincristine-related peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. JAMA. 2015;313(8):815–823. doi: 10.1001/jama.2015.0894.
23. Gutierrez-Camino A, Martin-Guerrero I, Lopez-Lopez E, Echebarria-Barona A, Zabalza I, Ruiz I, Guerra-Merino I, Garcia-Orad A. Lack of association of the CEP72 rs924607 TT genotype with vincristine-related peripheral neuropathy during the early phase of pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment in a Spanish population. Pharmacogenet Genomics. 2016;26(2):100–102. doi: 10.1097/FPC.0000000000000191.
24. Zgheib NK, Ghanem KM, Tamim H, Aridi C, Shahine R, Tarek N, Saab R, Abboud MR, El-Solh H, Muwakkit SA. Genetic polymorphisms in candidate genes are not associated with increased vincristine-related peripheral neuropathy in Arab children treated for acute childhood leukemia: a single institution study. Pharmacogenet Genomics. 2018;28(8):189–195. doi: 10.1097/FPC.0000000000000345.
25. Gilchrist LS, Marais L, Tanner L. Comparison of two chemotherapy-induced peripheral neuropathy measurement approaches in children. Support Care Cancer. 2014;22(2):359–366. doi: 10.1007/s00520-013-1981-6.
26. van de Velde ME, Kaspers GL, Abbink FCH, Wilhelm AJ, Ket JCF, van den Berg MH. Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol. 2017;114:114–130. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.04.004.
27. Okada N, Hanafusa T, Sakurada T, Teraoka K, Kujime T, Abe M, Shinohara Y, Kawazoe K, Minakuchi K. Risk Factors for Early-Onset Peripheral Neuropathy Caused by Vincristine in Patients With a First Administration of R-CHOP or R-CHOP-Like Chemotherapy. J Clin Med Res. 2014;6(4):252–260. doi: 10.14740/jocmr1856w.
28. Rosca L, Robert-Boire V, Delisle JF, Samson Y, Perreault S. Carboplatin and vincristine neurotoxicity in the treatment of pediatric low-grade gliomas. Pediatr Blood Cancer. 2018;65(11):e27351. doi: 10.1002/pbc.27351.
29. Courtemanche H, Magot A, Ollivier Y, Rialland F, Leclair-Visonneau L, Fayet G, Camdessanché JP, Péréon Y. Vincristine-induced neuropathy: Atypical electrophysiological patterns in children. Muscle Nerve. 2015;52(6):981–985. doi: 10.1002/mus.24647.
30. Al-Mazidi S, Alotaibi M, Nedjadi T, Chaudhary A, Alzoghaibi M, Djouhri L. Blocking of cytokines signalling attenuates evoked and spontaneous neuropathic pain behaviours in the paclitaxel rat model of chemotherapy-induced neuropathy. Eur J Pain. 2018;22(4):810–821. doi: 10.1002/ejp.1169.

Almanac of Clinical Medicine. 2023; 51 (3): 163–170. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-016

# Vincristine polyneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia: the association with the hereditary rs924607 polymorphism in the *CEP72* gene

O.V. Koryakina[1, 2] • O.P. Kovtun[1] • G.A. Tsaur[1, 2, 3] • E.V. Tsyganko[2, 3] • L.G. Fechina[2, 3] • V.V. Bazarnyi[1]

**Background:** Vincristine polyneuropathy is a major neurotoxic complication of treatment for acute lymphoblastic leukemia in children. A close relationship between genetic variants in candidate genes associated with the vincristine neurotoxicity in various ethnic groups has been proposed. Therefore, identification of the genetic risk factors underlying the predisposition to vincristine polyneuropathy could allow the development of effective tools for preventive diagnostics aimed at identifying a high-risk group among patients treated with vincristine for a personalized approach to their chemotherapy.

**Aim:** To study an association between the rs924607 polymorphism of the *CEP72* gene and vincristine polyneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia.

**Materials and methods:** This single center cohort study enrolled 199 children aged 3 to 17 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia, who received ALL-MB 2015 chemotherapy regimen. All patients were genotyped for the single nucleotide variant rs924607 in the *CEP72* gene by real-time polymerase chain reaction and subsequent allelic discrimination. A comparative analysis of the incidence and clinical signs of vincristine polyneuropathy depending on the carrier of the genetic polymorphism was performed.

**Results:** The incidence of vincristine polyneuropathy in the study pediatric group was 81.0% (n = 161); mostly these were patients with NCI-STCAE grade 2 severity. The rs924607 single nucleotide variant in the *CEP72* gene was significantly associated with the neurotoxic complication, with 19.1% (n = 38) of the patients were homozygous for the minor allele (rs924607 genotype TT) and 46.2% (n = 92) had the ST genotype. Among the carriers of at least one rs924607 risk allele (T), the odds ratio for vincristine polyneuropathy was 2.91 (95% confidence interval 1.41–5.99, p = 0.004). No significant association between the genetic variant assessed and clinical signs of vincristine-induced polyneuropathy was found.

**Conclusion:** The single nucleotide rs924607 polymorphism of the *CEP72* gen can be a putative pharmacogenetic marker for vincristine polyneuropathy.

**Key words:** vincristine, neurotoxicity, acute leukemia, polyneuropathy, genetic variant, *CEP72*

**For citation:** Koryakina OV, Kovtun OP, Tsaur GA, Tsyganko EV, Fechina LG, Bazarnyi VV. Vincristine polyneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia: the association with the hereditary rs924607 polymorphism in the CEP72 gene. Almanac of Clinical Medicine. 2023;51(3):163–170. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-016.

Received 25 May 2023; revised 14 June 2023; accepted 23 June 2023; published online 12 July 2023

**Oksana V. Koryakina –** MD, PhD, Associate Professor, Chair of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics, Medical and Preventive Faculty[1]; Neurologist, Department of Neurology[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4595-1024 ✉ Ul. Repina 3, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation. E-mail: koryakina09@mail.ru

**Olga P. Kovtun –** MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Rector[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5250-7351. E-mail: usma@usma.ru

**Grigory A. Tsaur –** MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Laboratory Diagnostics and Bacteriology[1]; Head of Laboratory of Molecular Biology, Immunophenotyping and Pathomorphology[2]; Leading Research Fellow, Laboratory of Cellular Therapy for Oncohematological Disorders[3]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9881-6221. E-mail: tsaurga@mis66.ru

**Elena V. Tsyganko –** Biologist, Laboratory of Molecular Biology, Immunophenotyping and Pathomorphology[2]; Research Fellow, Laboratory of Molecular Genetic Testing[3]. E-mail: tsygankoev@mis66.ru

**Larisa G. Fechina –** MD, PhD, Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology[2]; Leading Research Fellow, Laboratory of Cellular Therapy for Oncohematological Disorders[3]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1885-3912. E-mail: fechinalg@mis66.ru

**Vladimir V. Bazarnyi –** MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Central Research Laboratory[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0966-9571. E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru

[1] Ural State Medical University; ul. Repina 3, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

[2] Regional Children's Clinical Hospital; ul. S. Deryabinoy 32, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation

[3] Research Institute of Medical Cell Technologies; ul. Karla Marksa 22a, Yekaterinburg, 620026, Russian Federation

**Funding**

The study was performed with support from the Ural State Medical University.

**Conflict of interests**

The authors declare no conflict of interests.

**Authors' contributions**

O.V. Koryakina, the study concept and design, data collection and management, analysis of the results, text writing; O.P. Kovtun, the study concept, text editing, approval of the final version of the manuscript; G.A. Tsaur, the study concept, text editing; E.V. Tsyganko, molecular genetic studies, text editing; L.G. Fechina, clinical data interpretation, text editing; V.V. Bazarnyi, the study concept and design, 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 issues related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately considered and resolved.

**Acknowledgements**

The authors would like to acknowledge S.I. Mikhaylovskaya, Head of Department of Functional Diagnostics (Regional Children's Clinical Hospital), A.V. Repakova, Functional Diagnosis Specialist (Regional Children's Clinical Hospital) for their assistance in the neurophysiological studies, and S.I. Solodushkin, PhD in Physics and Mathematics, Associate Professor of Chair for Numerical Mathematics and Computer Science (Ural Federal University), for the statistical analysis.

Оригинальная статья

# Информативность неинвазивных методов оценки фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом В на фоне противовирусной терапии аналогами нуклеозидов и нуклеотидов

Нгуен Т.Х.[1] • Ильченко Л.Ю.[1, 2] • Мельникова Л.И.[3] • Кюрегян К.К.[4] • Гордейчук И.В.[2]

**Нгуен Тхи Хань** – аспирант кафедры госпитальной терапии им. Г.И. Сторожакова лечебного факультета[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0807-4736
✉ 117437, г. Москва, ул. Академика Волгина, 39, Российская Федерация. E-mail: drhanh@mail.ru

**Ильченко Людмила Юрьевна** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии им. Г.И. Сторожакова лечебного факультета[1], вед. науч. сотр. лаборатории моделирования иммунобиологических процессов[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6029-1864. E-mail: ilchenko-med@yandex.ru

**Мельникова Любовь Ивановна** – канд. мед. наук, руководитель Центра диагностики и лечения вирусных гепатитов[3]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8703-1982. E-mail: melnikova_li@kb85.ru

**Кюрегян Карен Каренович** – д-р биол. наук, профессор РАН, заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов[4]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3599-117X. E-mail: karen-kyuregyan@yandex.ru

**Гордейчук Илья Владимирович** – канд. мед. наук, заведующий отделом инновационных биотехнологических препаратов[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4551-7535. E-mail: gordeychuk_iv@chumakovs.su

**Актуальность.** Противовирусная терапия (ПВТ) аналогами нуклеозидов и нуклеотидов (АН) хронического гепатита В (ХГВ) направлена на предотвращение развития и прогрессирования фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. В связи с этим мониторирование динамических изменений фиброза печени с применением неинвазивных методов – необходимое условие оценки эффективности проводимой терапии. Однако исследования, в которых оценивалась бы динамика показателей транзиентной эластометрии (ТЭ), расчетных индексов APRI и FIB-4 на фоне ПВТ у пациентов с ХГВ, весьма малочисленны.

**Цель** – оценка динамики показателей неинвазивных методов (ТЭ, APRI, FIB-4) и выявление факторов, влияющих на выраженность фиброза у пациентов с ХГВ, получавших АН.

**Материал и методы.** В ретроспективное исследование включены 42 пациента с ХГВ, которым проводились неинвазивные методы – ТЭ, APRI и FIB-4 – до и во время ПВТ АН. Пациенты были разделены на 2 группы: с выраженным снижением плотности печени (ВСПП) (на 25% и более от исходного значения ТЭ) и без выраженного снижения (< 25%).

**Результаты.** Вирусологический ответ получен у 38 из 42 пациентов после ПВТ АН, длительность которой в среднем составила 21 месяц. Показатели ТЭ значимо снизились у пациентов с выраженным фиброзом/циррозом (F3/F4) (с 14,2 до 8,3 кПа; p = 0,001), с минимальным/умеренным фиброзом (F1/F2) (с 5,9 до 5,1 кПа; p = 0,009) и у HBeAg-негативных пациентов (с 6,9 до 5,2 кПа; p < 0,001). Получены значимые уменьшения индексов APRI и FIB-4 у пациентов с F3/F4 и F1/F2, а также у HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных пациентов (p < 0,05 для всех сравнений). Более высокое исходное значение ТЭ было независимо связано с ВСПП (отношение шансов 1,324; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,029–1,702; p = 0,029). Были установлены прямые корреляционные связи между показателями ТЭ, APRI и FIB-4 до и во время лечения (p < 0,05 для всех сравнений). Значения AUROC по снижению APRI и FIB-4 для прогнозирования ВСПП составили 0,632 (95% ДИ 0,457–0,807; p = 0,160) и 0,578 (95% ДИ 0,391–0,764; p = 0,408) соответственно.

**Заключение.** ПВТ АН способствовала регрессии фиброза у пациентов с ХГВ. Высокое исходное значение ТЭ было определено как независимый фактор ВСПП. Вместе с тем, несмотря на наличие умеренных прямых корреляций, установленных между показателями ТЭ, APRI и FIB-4, расчетные индексы APRI и FIB-4 не могут использоваться для прогноза ВСПП. Зависимость между снижением плотности ткани печени на 25% и более получена лишь в отношении показателей ТЭ, что позволяет рекомендовать ТЭ для мониторирования фиброза печени у пациентов с ХГВ, получающих ПВТ АН.

**Ключевые слова:** хронический гепатит В, транзиентная эластометрия, расчетные индексы фиброза печени

**Для цитирования:** Нгуен ТХ, Ильченко ЛЮ, Мельникова ЛИ, Кюрегян КК, Гордейчук ИВ. Информативность неинвазивных методов оценки фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом В на фоне противовирусной терапии аналогами нуклеозидов и нуклеотидов. Альманах клинической медицины. 2023;51(3):171–179. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-020.

Поступила 13.04.2023; доработана 12.07.2023; принята к публикации 17.07.2023; опубликована онлайн 25.07.2023

[1] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация
[2] ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН»; 108819, г. Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 8–1, Российская Федерация
[3] ФГБУЗ «Клиническая больница № 85 ФМБА России»; 115409, г. Москва, ул. Москворечье, 16, Российская Федерация
[4] ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а, Российская Федерация

Уровень инфицированности вирусом гепатита B (HBV) в мире достигает 300 млн. человек [1]. Хронический гепатит B (ХГВ) вносит значительный вклад в развитие цирроза печени (ЦП) и связанных с ним осложнений, что определяет необходимость оценки стадии фиброза с целью назначения противовирусной терапии, а также прогнозирования развития инфекции и ее исходов.

Согласно рекомендациям по лечению ХГВ, пациентам с умеренным фиброзом печени следует назначать противовирусную терапию (ПВТ) [2, 3]. Кроме того, в дополнение к оценке фиброза печени (ФП) до начала лечения следует проводить мониторинг его динамики во время ПВТ.

Биопсия печени (БП) признана золотым стандартом для оценки ФП. Однако это инвазивный метод с соответствующими рисками и высокой стоимостью. Более того, БП позволяет исследовать лишь небольшую часть печени, и, следовательно, существует риск упустить или недооценить выраженность фиброза [4].

В последнее время были разработаны альтернативные неинвазивные методы оценки ФП. Эти методы основаны либо на ультразвуковых принципах (транзиентная эластометрия – ТЭ), либо на расчете сывороточных индексов (индекс отношения аспартатаминотрансферазы (АСТ) к тромбоцитам – англ. aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI; индекс фиброза на основе четырех факторов (возраста, АСТ, аланинаминотрансферазы (АЛТ), тромбоцитов) – англ. The Fibrosis-4, FIB-4, и др.), что снижает потребность в БП [5, 6].

Показана эффективность ТЭ в диагностике выраженного ФП и выявлении ЦП [4, 7]. В метаанализе, включившем 27 исследований с участием 4386 пациентов с ХГВ, чувствительность ТЭ для стадирования ФП $F \geq 2$, $F \geq 3$ и $F = 4$ составила 0,806 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,756–0,847), 0,819 (95% ДИ 0,748–0,874) и 0,863 (95% ДИ 0,818–0,898) соответственно, а специфичность – 0,824 (95% ДИ 0,761–0,873), 0,866 (95% ДИ 0,824–0,899) и 0,875 (95% ДИ 0,840–0,903) соответственно [8]. Ограничение этого метода заключается в том, что аппараты ТЭ дорогостоящие и недоступны во многих медицинских учреждениях.

APRI и FIB-4 представляют собой простые и легко рассчитываемые серологические тесты, в которых используются доступные рутинные лабораторные показатели, определяемые практически во всех медицинских учреждениях.

По данным руководства Всемирной организации здравоохранения по лечению ХГВ, чувствительность диагностики выраженного фиброза при расчете индекса APRI составила 78%, специфичность – 92%, а ЦП – 65 и 89% соответственно [6].

В метаанализе G.Xiao и соавт. [9], используя данные 39 исследований, оценивали диагностическую эффективность APRI и FIB-4 у 9377 пациентов с ХГВ. Авторы показали, что для диагностики умеренного фиброза, тяжелого фиброза и ЦП значения площади под операционной характеристикой приемника (англ. area under receiver operating characteristic, AUROC) с использованием APRI и FIB-4 составили 0,7407 (95% ДИ 0,7033–0,7781) и 0,7844 (95% ДИ 0,7450–0,8238); 0,7347 (95% ДИ 0,6790–0,7904) и 0,8165 (95% ДИ 0,7707–0,8623); 0,7268 (95% ДИ 0,6578–0,7958) и 0,8448 (95% ДИ 0,7742–0,9154) соответственно. Исследователи пришли к выводу, что индексы APRI и FIB-4 с умеренной чувствительностью и точностью позволяют оценивать выраженность фиброза, связанного с HBV-инфекцией.

Применение неинвазивных методов также позволяет выделить когорту пациентов для проведения ПВТ. Однако исследования, в которых оценивалась динамика показателей ТЭ, APRI и FIB-4 на фоне ПВТ у пациентов с ХГВ, весьма малочисленны.

Цель настоящего исследования – оценка динамики показателей неинвазивных методов (ТЭ, расчетных индексов APRI, FIB-4) и выявление факторов, влияющих на выраженность фиброза у пациентов с ХГВ, получавших аналоги нуклеозидов и нуклеотидов (АН).

## Материал и методы

### Пациенты

Проведен анализ данных 201 амбулаторной карты инфицированных HBV пациентов, наблюдавшихся в период с 2007 по 2021 г. в Центре диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов ФГБУЗ КБ № 85 ФМБА России [10]. На первом этапе работы на основании первичной документации была проведена оценка результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов, включая данные серологических и молекулярно-биологических методов исследований, а также эффективности ПВТ. Большинство пациентов в группе были мужчинами (114/201; 56,7%); преобладали HBeAg-негативные больные (187/201; 93%). У 9 (4,5%) пациентов диагностирован ЦП (у одного из них – гепатоцеллюлярная карцинома). Генотип D HBV установлен в 95,4% случаев, A – в 3,1% и C – в 1,5%. После года терапии АН (энтекавир или тенофовир) у 88% (44/55) пациентов отсутствовала виремия, нормализовались биохимические показатели. Общий уровень сероконверсии по HBeAg составил 41,7% (5/12) и по HBsAg – 3% (2/65).

Второй этап работы предполагал оценку динамики фиброза на фоне ПВТ с помощью неинвазивных методов.

Критериями включения в исследование были: HBsAg положительный более 6 месяцев, ПВТ с использованием АН, проведение измерения ТЭ, APRI, FIB-4 до и во время ПВТ. Критерии невключения: коинфекция вирусами иммунодефицита человека, гепатита C, гепатита D; отсутствие лабораторных показателей, необходимых для исследования.

В настоящее исследование включены данные 42 пациентов с ХГВ, которые получали АН: ламивудин – 1 (2,4%) пациент, телбивудин – 8 (19,0%), энтекавир – 32 (76,2%) и тенофовир – 1 (2,4%). Длительность терапии составила от 8 до 102 месяцев.

### Лабораторные методы

Клинический анализ крови, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ) выполнены на анализаторах, используемых в лаборатории ФГБУЗ КБ № 85 ФМБА России.

Определяли поверхностный антиген HBV (HBsAg), антитела к HBsAg (anti-HBs), антиген инфекционности HBV (HBeAg), антитела к HBeAg (anti-HBe). Содержание HBsAg, anti-HBs оценивали методом иммуноферментного анализа. Дезоксирибонуклеиновую кислоту HBV (ДНК HBV) выявляли с помощью полимеразной цепной реакции (чувствительность метода – 50 МЕ/мл).

### Транзиентная эластометрия

Измерения плотности печени проводили с помощью аппарата Fibroscan® (модель 502 Touch Echosens, Франция) с использованием датчика M (индекс массы тела не превышал 25 кг/м$^2$) в соответствии со стандартными операционными процедурами как до, так и во время ПВТ. Конечный результат проведения ТЭ считается статистически значимым, если количество статистически значимых измерений составляет не менее 10, коэффициент успешности (отношение статистически значимых измерений к общему количеству измерений) > 60% и интерквартильный размах (англ. interquartile range, IQR) < 30% от медианного значения ТЭ (IQR/M ≤ 0,30%) [5]. Показатели ТЭ выражаются в килопаскалях (кПа). Стадия фиброза определялась в соответствии с классификацией METAVIR [4]:

- F0–1: 7,2 кПа и менее – отсутствие / минимальный фиброз;
- F2: 7,3–9,5 кПа – умеренный фиброз;
- F3: 9,6–12,5 кПа – выраженный фиброз;
- F4: 12,6 кПа и более – ЦП.

### Сывороточные индексы фиброза

Формулы расчета сывороточных индексов фиброза были следующими [11]:

$$APRI = \frac{АСТ\ /\ АСТ\ (ВГН)}{Тромбоциты\ (10^9/л)} \times 100;$$

$$FIB\text{-}4 = \frac{Возраст\ (годы) \times АСТ\ (ЕД/л)}{Тромбоциты\ (10^9/л) \times \sqrt{АСТ\ (ЕД/л)}},$$

где ВГН – верхняя граница нормы (40 МЕ/л).

Выраженное снижение плотности печени (ВСПП) определяется как снижение показателя ФП (в кПа) не менее чем на 25% от исходного значения ТЭ, а процент снижения рассчитывается по формуле: (ТЭ1 – ТЭ2) / ТЭ1 × 100% [12].

### Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS версии 25.0 (SPSS Inc., США). Представление результатов включало их количественное выражение в виде медианы (МЕ) [25-й и 75-й процентили] и категориальные данные в виде процентов. Категориальные клинические данные между независимыми группами сравнивались с помощью теста хи-квадрат и точного теста Фишера, а числовые данные – с помощью теста Манна – Уитни. Для оценки динамики числовых данных в ходе лечения использовался тест Вилкоксона, а для категориальных данных – тест хи-квадрат по методу МакНемара. Логистический регрессионный анализ применяли для определения факторов, связанных с достижением ВСПП. Корреляцию между показателями ТЭ, APRI и FIB-4 оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Кривые операционной характеристики приемника (англ. receiver operating characteristic, ROC) и площади под ROC-кривыми (AUROC) использовали для оценки эффективности APRI и FIB-4 с целью прогнозирования ВСПП на основании данных ТЭ. Уровни ДНК HBV и HBsAg в сыворотке крови были проанализированы после логарифмической трансформации. Значение $p$ менее 0,05 расценивали как статистически значимое.

### Этическая экспертиза

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 213 от 13.12.2021).

## Результаты

### Характеристика пациентов

В исследование были включены 42 пациента с HBsAg(+) ХГВ, из них 23 (54,8%) мужчины

**Таблица 1.** Динамика показателей пациентов с хроническим гепатитом В

| Показатель | До ПВТ | На фоне ПВТ | Значение *p* |
|---|---|---|---|
| Возраст, годы | 49,0 (32,0–58,0) | 51,0 (33,0–59,0) | < 0,001 |
| Пол | | | |
| мужской | 23 (54,8%) | – | – |
| женский | 19 (45,2%) | – | |
| HBeAg позитивный | 7 (16,7%) | 3 (7,1%) | 0,125 |
| ДНК HBV позитивный | 42 (100,0%) | 4 (9,5%) | < 0,001 |
| HBsAg, $log_{10}$ МЕ/мл | 3,2 (2,8–3,7) | 3,3 (2,3–3,6) | 0,695 |
| ТЭ, кПа | 6,8 (5,3–11,1) | 5,4 (4,6–6,8) | < 0,001 |
| APRI | 0,30 (0,24–0,53) | 0,21 (0,17–0,28) | < 0,001 |
| FIB-4 | 1,11 (0,71–1,42) | 0,93 (0,54–1,52) | 0,001 |

APRI – индекс отношения аспартатаминотрансферазы к тромбоцитам, FIB-4 – индекс фиброза на основе четырех факторов, HBeAg – антиген инфекционности вируса гепатита В, HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В, ДНК HBV – дезоксирибонуклеиновая кислота вируса гепатита В, ПВТ – противовирусная терапия, ТЭ – транзиентная эластометрия

Данные выражены в Me (25-й и 75-й процентили) либо в n/N (%)

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика исходных показателей у пациентов с выраженным снижением плотности печени и без такового

| Показатель | ВСПП (n = 15) | Без ВСПП (n = 27) | Значение *p* |
|---|---|---|---|
| Возраст, годы | 55,0 (41,0–65,0) | 36,0 (27,0–55,0) | 0,015 |
| Пол | | | |
| мужской | 5 (33,3%) | 18 (66,7%) | 0,038 |
| женский | 10 (66,7%) | 9 (33,3%) | |
| HBeAg позитивный | 2 (13,3%) | 5 (18,5%) | 1,000 |
| ДНК HBV, $log_{10}$ МЕ/мл | 4,2 (3,3–5,5) | 4,7 (3,3–6,7) | 0,590 |
| HBsAg, $log_{10}$ МЕ/мл | 3,2 (3,0–3,7) | 3,1 (1,8–4,3) | 1,000 |
| ТЭ, кПа | 11,1 (7,0–20,9) | 5,9 (4,6–7,0) | < 0,001 |
| APRI | 0,42 (0,27–0,56) | 0,30 (0,22–0,45) | 0,265 |
| FIB-4 | 1,22 (1,05–2,40) | 0,97 (0,51–1,30) | 0,015 |
| Время наблюдения, месяцы | 19,0 (12,0–40,0) | 23,0 (17,0–29,0) | 0,673 |

APRI – индекс отношения аспартатаминотрансферазы к тромбоцитам, FIB-4 – индекс фиброза на основе четырех факторов, HBeAg – антиген инфекционности вируса гепатита В, HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В, ВСПП – выраженное снижение плотности печени, ДНК HBV – дезоксирибонуклеиновая кислота вируса гепатита В, ТЭ – транзиентная эластометрия

Данные выражены в Me (25-й и 75-й процентили) либо в n/N (%)

и 19 (45,2%) женщин (табл. 1). Медиана интервала между первым и вторым определением ФП с помощью неинвазивных методов была 21,0 (12,0–29,0) месяца. По данным ТЭ установлены следующие стадии ФП по шкале METAVIR: F1/F2 – у 29 (69,0%), F3/F4 – у 13 (31,0%) больных. На фоне ПВТ авиремия была получена у 38 (90,5%), ДНК HBV сохранялась у 4 (9,5%) пациентов с вирусной нагрузкой менее 150 МЕ/мл. Клиренс HBeAg с сероконверсией отмечен у 4 (57,1%) пациентов.

### Динамика показателей неинвазивных методов диагностики фиброза печени

Динамика ФП на фоне ПВТ представлена в табл. 1 и на рис. 1. У 35 (83,3%) пациентов наблюдалось снижение ТЭ. Отмечено значимое уменьшение показателя у пациентов с выраженным фиброзом/циррозом (F3/F4) – с 14,2 до 8,3 кПа (p = 0,001), а также у пациентов с минимальным/умеренным фиброзом (F1/F2) – с 5,9 до 5,1 кПа (p = 0,009). При этом у HBeAg(–) пациентов зарегистрировано снижение плотности ткани печени с 6,9 до 5,2 кПа (p < 0,001), а у HBeAg(+) пациентов оно было статистически незначимым (с 6,1 до 5,4 кПа, p = 0,173) (рис. 1А). Регресс фиброза на 1 балл и более по METAVIR наблюдался в 50,0% (21/42) случаев (p < 0,001), а количество больных ХГВ с F1/F2 (69,0%) увеличилась до 88,1% (p = 0,008).

У 36 (85,7%) пациентов отмечено снижение показателей APRI. Индекс APRI значимо снизился у пациентов с F3/F4 (с 0,51 до 0,30; p = 0,003) и у пациентов с F1/F2 (с 0,29 до 0,21; p = 0,001). Установлено уменьшение индекса APRI как у HBeAg(+) (с 0,38 до 0,24; p = 0,018), так и у HBeAg(–) пациентов (с 0,30 до 0,21; p < 0,001) (рис. 1Б).

Снижение индекса FIB-4 зарегистрировано в 31 (73,8%) случае. Значение FIB-4 значимо уменьшилось у больных ХГВ с F1/F2 (с 1,01 до 0,70; p = 0,043) и у пациентов с F3/F4 (с 2,05 до 1,70; p = 0,009). Среди пациентов с HBeAg(+) отмечено снижение индекса от 0,66 до 0,54, p = 0,028, а у HBeAg(–) – от 1,13 до 0,98, p = 0,004, соответственно (рис. 1В).

### Характеристика пациентов с выраженным снижением плотности печени и без такового

На фоне ПВТ ВСПП, по данным ТЭ, было достигнуто у 15 (35,7%) пациентов. Характеристика пациентов 2 групп представлена в табл. 2. Пациенты с ВСПП в сравнении с пациентами без ВСПП относились к старшей возрастной группе с преобладанием женщин и отличались более высоким уровнем ФП при ТЭ и FIB-4 (p < 0,05). Между 2 группами не было обнаружено различий в исходных характеристиках по HBeAg, уровню ДНК HBV, HBsAg, тромбоцитов,

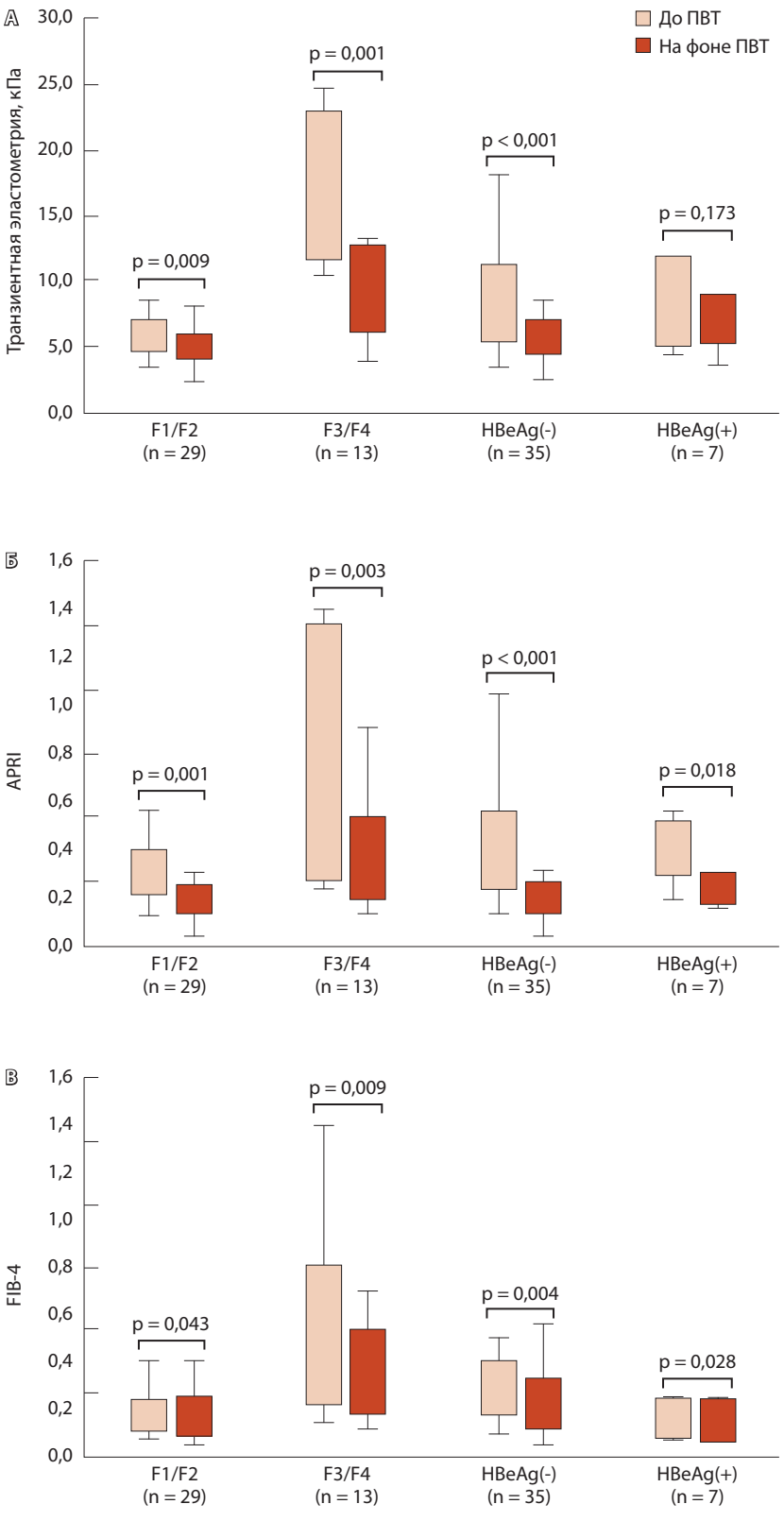


**Рис. 1.** Динамика показателей транзиентной эластометрии (**А**), APRI (**Б**) и FIB-4 (**В**) на фоне противовирусной терапии (ПВТ) ааналогами нуклеозидов и нуклеотидов

АЛТ, АСТ, APRI, а также времени между проведением неинвазивных методов (p > 0,05).

### Факторы, ассоциированные с выраженным снижением плотности печени на фоне противовирусной терапии аналогами нуклеозидов и нуклеотидов

Возраст (p = 0,021), пол (p = 0,042) и уровень ТЭ (p = 0,008) оказались связанными с ВСПП (одномерный анализ). Результаты многомерного анализа показали, что только уровень ТЭ до ПВТ был ассоциирован с ВСПП (отношение рисков (ОШ) 1,324; 95% ДИ 1,029-1,702; p = 0,029) (табл. 3).

### Корреляционная связь между значениями транзиентной эластометрии, APRI и FIB-4

Были установлены прямые корреляционные связи между исходными значениями ТЭ и APRI (коэффициент корреляции r = 0,308; p = 0,047), ТЭ и FIB-4 (r = 0,438; p = 0,004) и APRI и FIB-4 (r = 0,583; p < 0,001).

На фоне ПВТ среди пациентов обнаружены прямые корреляционные связи между ТЭ и APRI (r = 0,562; p < 0,001), ТЭ и FIB-4 (r = 0,375; p = 0,014) и APRI и FIB-4 (r = 0,638; p < 0,001).

Значения AUROC по снижению APRI и FIB-4 для прогнозирования ВСПП составили 0,632 (95% ДИ 0,457–0,807; p = 0,160) и 0,578 (95% ДИ 0,391–0,764; p = 0,408) соответственно (рис. 2).

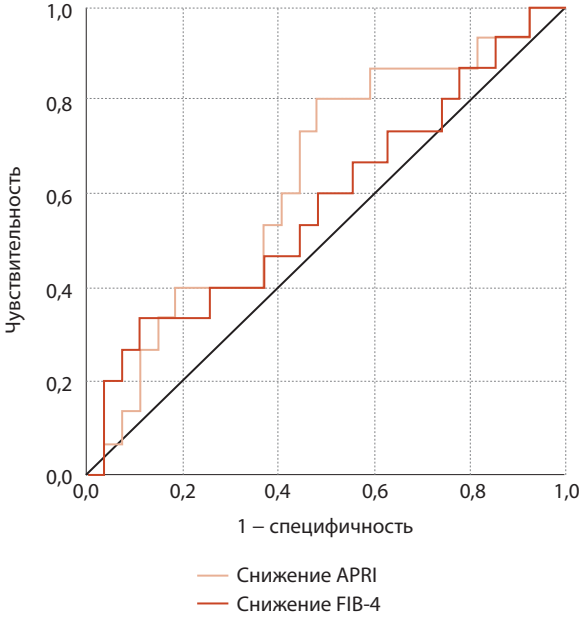


**Рис. 2.** Динамика показателей индексов APRI и FIB-4 на ROC-кривой при прогнозировании выраженного снижения плотности печени у пациентов с хроническим гепатитом В на фоне противовирусной терапии аналогами нуклеозидов и нуклеотидов

**Таблица 3.** Факторы, ассоциированные с выраженным снижением плотности печени на фоне терапии аналогами нуклеозидов и нуклеотидов

| Показатель | Одномерный анализ | | | Многомерный анализ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ОШ | 95% ДИ | Значение *p* | ОШ | 95% ДИ | Значение *p* |
| Возраст, годы | 1,055 | 1,008–1,104 | 0,021 | 1,025 | 0,966–1,087 | 0,418 |
| Женский пол | 4,000 | 1,049–15,260 | 0,042 | 5,144 | 0,833–31,785 | 0,078 |
| HBeAg позитивный | 0,677 | 0,114–4,004 | 0,667 | | | |
| ДНК HBV, $log_{10}$ МЕ/мл | 1,171 | 0,792–1,731 | 0,428 | | | |
| HBsAg, $log_{10}$ МЕ/мл | 0,785 | 0,104–5,931 | 0,815 | | | |
| Тромбоциты, $10^9$/л | 0,994 | 0,981–1,006 | 0,320 | | | |
| АЛТ, Ед/л | 1,000 | 0,992–1,007 | 0,951 | | | |
| АСТ, Ед/л | 1,002 | 0,991–1,012 | 0,754 | | | |
| ТЭ, кПа | 1,354 | 1,081–1,697 | 0,008 | 1,324 | 1,029–1,702 | 0,029 |
| APRI | 1,127 | 0,570–2,230 | 0,730 | | | |
| FIB-4 | 1,389 | 0,874–2,207 | 0,165 | | | |
| Время наблюдения, месяцы | 1,003 | 0,965–1,043 | 0,862 | | | |

APRI – индекс отношения аспартатаминотрансферазы к тромбоцитам, FIB-4 – индекс фиброза на основе четырех факторов, HBeAg – антиген инфекционности вируса гепатита B, HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита B, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ДИ – доверительный интервал, ДНК HBV – дезоксирибонуклеиновая кислота вируса гепатита B, ОШ – отношение шансов, ТЭ – транзиентная эластометрия

## Обсуждение

Впервые в Российской Федерации нами была проведена сравнительная оценка динамики показателей неинвазивных методов (ТЭ, APRI, FIB-4), а также выявление прогностических факторов, ассоциированных со снижением плотности печени (в частности, ВСПП), у пациентов с ХГВ, получавших ПВТ АН.

Хроническая HBV-инфекция характеризуется прогрессированием фиброза, ЦП и развитием его осложнений с возможным формированием гепатоцеллюлярной карциномы [5, 13]. Применение АН в лечении ХГВ позволяет достигнуть длительного подавления репликации HBV и привести к регрессу ФП [13, 14], оценка динамики которого служит важным критерием, определяющим эффективность ПВТ [16].

До недавнего времени в качестве основного метода (золотой стандарт) широко использовалась БП, позволяющая получить ткань с последующей морфологической характеристикой активности воспаления и фиброза. Вместе с тем БП относится к инвазивным и дорогостоящим методам, имеющим риск серьезных осложнений (кровотечение, инфекции), что ограничивает ее широкое применение для рутинного скрининга и мониторинга динамических изменений ФП [5]. При этом разработанные неинвазивные методы представляют собой безопасную и воспроизводимую альтернативу БП, что делает их приемлемыми для массового скрининга и оценки динамики фиброза [8, 17]. Так, использованные нами показатели ТЭ, APRI и FIB-4 у пациентов с ХГВ продемонстрировали сопоставимость результатов оценки ФП методами ТЭ и APRI (r = 0,308; p = 0,047), ТЭ и FIB-4 (r = 0,438; p = 0,004) на старте терапии АН.

В проведенных ранее исследованиях было рассмотрено влияние ПВТ на показатели ТЭ у пациентов с ХГВ [18–20]. Так, M.Enomoto и соавт. [18], G.L. Wong и соавт. [19] обнаружили, что медиана значения ТЭ значительно снизилась после 12 месяцев лечения энтекавиром (с 11,2 до 7,8 кПа и с 8,8 до 6,6 кПа соответственно). Аналогично, в исследовании С.В. Паневкиной и соавт. почти у всех пациентов на фоне ПВТ наблюдалось уменьшение плотности печени (p < 0,0001) [20].

В анализируемом нами исследовании также получено значимое снижение показателей ТЭ, APRI и FIB-4 у 42 больных с ХГВ, получавших ПВТ АН, что подтверждает эффективность проведенной терапии. При сопоставлении полученных данных корреляционного анализа у пациентов с ХГВ до и после

ПВТ установлена умеренная прямая корреляционная связь между исходными показателями ТЭ, APRI и FIB-4. Наши результаты согласуются с данными литературы. Так, в исследовании L.Y. Mak и соавт. была установлена прямая умеренная корреляционная связь между показателями ТЭ и APRI в начале терапии (r = 0,36) и через 3 года (r = 0,48; оба p < 0,001) [21]. Кроме того, линейная корреляция между APRI и ТЭ до и после 1 года ПВТ была также обнаружена I.R. Tenggara и соавт. (r = 0,40 и r = 0,73 соответственно) [22].

Важной составляющей выступает оценка динамики ФП на фоне ПВТ у пациентов с наличием HBeAg. Вместе с тем провести сравнительную характеристику неинвазивных методов для оценки ФП среди пациентов с ХГВ и различным HBeAg-статусом не представилось возможным в связи с небольшим размером выборки HBeAg(+) больных (n = 7).

Ранее было показано, что уменьшение значения ТЭ тесно коррелирует с регрессом ФП, что подтверждается данными БП [12, 23, 24]. Так, в исследовании W.Xu и соавт. с участием 337 пациентов с ХГВ продемонстрировано, что снижение показателей ТЭ на 25% оптимально для прогнозирования регресса ФП. Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность составили 68, 81, 78 и 71% соответственно, а значение AUROC достигало 0,74 (95% ДИ 0,73–0,82) [12]. Ассоциацию между высоким уровнем плотности печени по данным ТЭ в начале ПВТ и его значительной положительной динамикой при длительном лечении АН также подтвердили A.Facciorusso и соавт. [25].

Пациенты в нашем исследовании были разделены на 2 группы в зависимости от выраженности снижения плотности печени: с выраженным снижением (≥ 25%) и без такового (< 25%). Многомерный анализ показал, что высокое исходное значение ТЭ (ОШ = 1,324; 95% ДИ 1,029–1,702; p = 0,029) служит независимым предиктором ВСПП у пациентов с ХГВ, получавших ПВТ АН. Полученные результаты продемонстрировали, что эффект от ПВТ более выражен у пациентов с выраженным фиброзом, чем с легким. При ЦП и выраженном фиброзе в приоритетном порядке назначается ПВТ [6].

Вместе с тем анализ корреляционных взаимоотношений между ТЭ, индексами APRI и FIB-4 показал низкую диагностическую точность расчетных индексов для оценки достижения ВСПП на фоне проводимой терапии АН. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования W.R. Kim и соавт., применявших БП в качестве эталонного метода оценки фиброза и показавших низкую эффективность расчетных индексов APRI и FIB-4 для оценки динамики ФП у пациентов с ХГВ [26].

В рутинной клинической практике ТЭ остается дорогостоящим и недоступным методом во многих медицинских учреждениях, особенно в развивающихся странах. Однако среди неинвазивных методов ТЭ наиболее эффективна и может использоваться в качестве альтернативного метода оценки фиброза у пациентов с ХГВ как в начале, так и в процессе ПВТ АН.

## Заключение

ФП представляет собой результат развития ХГВ и проявляется снижением эластичности и увеличением плотности паренхимы печени. Оценка стадии ФП необходима для мониторинга прогрессирования ХГВ и эффективности ПВТ.

Среди методов оценки ФП золотым стандартом признана БП, но она ассоциируется с многочисленными осложнениями и малым объемом получаемой ткани печени. Наиболее перспективным для диагностики ФП видится применение неинвазивных методов. Наше исследование посвящено сравнительной оценке различных неинвазивных методов (ТЭ, APRI, FIB-4) до и в процессе терапии АН. Установлена умеренная прямая корреляционная связь между показателями ТЭ, APRI, FIB-4 до и после лечения (p < 0,05). Однако линейная зависимость между снижением плотности ткани печени на 25% и более (ВСПП) получена лишь с показателями ТЭ, но не с индексами APRI и FIB-4, что позволяет рекомендовать ТЭ у пациентов с ХГВ для мониторирования ФП на фоне ПВТ АН.

## Дополнительная информация

**Финансирование**

Работа выполнена в рамках диссертационного исследования 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**

Т.Х. Нгуен – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Л.Ю. Ильченко – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Л.И. Мельникова – сбор и обработка материала, анализ полученных данных, утверждение итогового варианта текста рукописи; К.К. Кюрегян – анализ и интерпретация результатов исследования, утверждение итогового варианта текста рукописи; И.В. Гордейчук – анализ результатов, статистическая обработка данных, 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. World Health Organization. Hepatitis B [Internet]. 2023 Jul 12. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b.
2. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67(2):370–398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
3. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology. 2018;67(4):1560–1599. doi: 10.1002/hep.29800.
4. Qi X, An M, Wu T, Jiang D, Peng M, Wang W, Wang J, Zhang C, Chess Study Group OBOT. Transient Elastography for Significant Liver Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis. Can J Gastroenterol Hepatol. 2018;2018:3406789. doi: 10.1155/2018/3406789.
5. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol. 2015;63(1):237–264. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.
6. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [Internet]. 2015 Mar. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf.
7. Duan WJ, Wang XZ, Ma AL, Shang J, Nan YM, Gao ZL, Tang H, Fu QC, Xie Q, Mao Q, Niu JQ, Han T, Li J, Han Y, Cao JB, Kong YY, Shi XY, Lv FD, Wang TL, Ma H, You H, Ou XJ, Jia JD. Multicenter prospective study to validate a new transient elastography device for staging liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. J Dig Dis. 2020;21(9):519–525. doi: 10.1111/1751-2980.12924.
8. Li Y, Huang YS, Wang ZZ, Yang ZR, Sun F, Zhan SY, Liu XE, Zhuang H.Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B.Aliment Pharmacol Ther. 2016;43(4):458–469. doi: 10.1111/apt.13488.
9. Xiao G, Yang J, Yan L.Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. Hepatology. 2015;61(1):292–302. doi: 10.1002/hep.27382.
10. Nguyen T, Мельникова ЛИ, Ильченко ЛЮ, Кюрегян КК, Гордейчук ИВ, Бондаренко НЛ. Клинико-вирусологическая характеристика хронического гепатита В и ответ на противовирусную терапию. Медицина экстремальных ситуаций. 2023;(1):59–67. doi: 10.47183/mes.2023.003. [Nguyen T, Melnikova LI, Ilchenko LYu, Kyuregyan KK, Gordeychuk IV, Bondarenko NL. [Clinico-virological characteristics of chronic hepatitis B and response to antiviral therapy]. Extreme Medicine. 2023;(1):59–67. Russian. doi: 10.47183/mes.2023.003.]
11. Li Q, Chen L, Zhou Y.Changes of FibroScan, APRI, and FIB-4 in chronic hepatitis B patients with significant liver histological changes receiving 3-year entecavir therapy. Clin Exp Med. 2018;18(2):273–282. doi: 10.1007/s10238-018-0486-5.
12. Xu W, Hu Q, Chen C, Li W, Li Q, Chen L. Non-invasive Assessment of Liver Fibrosis Regression in Patients with Chronic Hepatitis B: A Retrospective Cohort Study. Infect Dis Ther. 2023;12(2):487–498. doi: 10.1007/s40121-022-00738-1.
13. Bonis PA, Friedman SL, Kaplan MM. Is liver fibrosis reversible? N Engl J Med. 2001;344(6):452–454. doi: 10.1056/NEJM200102083440610.
14. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, Safadi R, Lee SS, Halota W, Goodman Z, Chi YC, Zhang H, Hindes R, Iloeje U, Beebe S, Kreter B.Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B.Hepatology. 2010;52(3):886–893. doi: 10.1002/hep.23785.
15. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, Washington MK, Germanidis G, Flaherty JF, Aguilar Schall R, Bornstein JD, Kitrinos KM, Subramanian GM, McHutchison JG, Heathcote EJ. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet. 2013;381(9865):468–475. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61425-1.
16. Wei H, Song B.Elastography for Longitudinal Assessment of Liver Fibrosis after Antiviral Therapy: A Review. J Clin Transl Hepatol. 2020;8(4):445–453. doi: 10.14218/JCTH.2020.00033.
17. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel; Chair:; EASL Governing Board representative:; Panel members:. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. J Hepatol. 2021;75(3):659–689. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025.
18. Enomoto M, Mori M, Ogawa T, Fujii H, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Tamori A, Sakaguchi H, Sawada A, Takeda S, Habu D, Shiomi S, Kawada N.Usefulness of transient elastography for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B: Regression of liver stiffness during entecavir therapy. Hepatol Res. 2010;40(9):853–861. doi: 10.1111/j.1872-034X.2010.00687.x.
19. Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, Chu SH, Chan FK, Sung JJ, Chan HL. On-treatment monitoring of liver fibrosis with transient elastography in chronic hepatitis B patients. Antivir Ther. 2011;16(2):165–172. doi: 10.3851/IMP1726.
20. Паневкина СВ, Абдурахманов ДТ, Ибрагимов ЭК, Розина ТП, Никулкина ЕН, Танащук ЕЛ, Одинцов АВ, Моисеев СВ. Оценка фиброза печени при длительной терапии хронического гепатита В нуклеозидными и нуклеотидными аналогами. Терапия. 2021;(6):24–31. doi: 10.18565/therapy.2021.6.24-31. [Panevkina SV, Abdurakhmanov DT, Ibragimov EK, Rozina TP, Nikulkina EN, Tanashhuk EL, Odintsov AV, Moiseev SV. [Liver fibrosis assessment in long-term therapy with nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B]. Therapy. 2021;(6):24–31. doi: 10.18565/therapy.2021.6.24-31. Russian. doi: 10.18565/therapy.2021.6.24-31.]
21. Mak LY, Hui RW, Fung J, Liu F, Wong DK, Cheung KS, Yuen MF, Seto WK. Diverse effects of hepatic steatosis on fibrosis progression and functional cure in virologically quiescent chronic hepatitis B. J Hepatol. 2020;73(4):800–806. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.040.
22. Tenggara IR, Lesmana CR, Gani RA. Treatment Response Monitoring of Chronic Hepatitis B Patients using Transient Elastography and Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index (APRI). Acta Med Indones. 2017;49(3):220-226.
23. Sun J, Li Y, Sun X, Yu H, Liu Y.Dynamic Changes of the Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio and Transient Elastography in Predicting a Histologic Response in Patients With Chronic Hepatitis B After Entecavir Treatment. J Ultrasound Med. 2019;38(6):1441–1448. doi: 10.1002/jum.14822.
24. Wu SD, Liu LL, Cheng JL, Liu Y, Cheng LS, Wang SQ, Ma W, Chen LP, Tseng YJ, Wang JY, Shen XZ, Jiang W.Longitudinal monitoring of liver fibrosis status by transient elastography in chronic hepatitis B patients during long-term entecavir treatment. Clin Exp Med. 2018;18(3):433–443. doi: 10.1007/s10238-018-0501-x.
25. Facciorusso A, Garcia Perdomo HA, Muscatiello N, Buccino RV, Wong VW, Singh S.Systematic review with meta-analysis: Change in liver stiffness during anti-viral therapy in patients with hepatitis B.Dig Liver Dis. 2018;50(8):787–794. doi: 10.1016/j.dld.2018.05.005.
26. Kim WR, Berg T, Asselah T, Flisiak R, Fung S, Gordon SC, Janssen HL, Lampertico P, Lau D, Bornstein JD, Schall RE, Dinh P, Yee LJ, Martins EB, Lim SG, Loomba R, Petersen J, Buti M, Marcellin P.Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. J Hepatol. 2016;64(4):773–780. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.012.

# The informative value of noninvasive tools for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients under antiviral treatment with nucleoside and nucleotide analogues

T.H. Nguyen[1] • L.Yu. Ilchenko[1, 2] • L.I. Melnikova[3] • K.K. Kyuregyan[4] • I.V. Gordeychuk[2]

**Background:** Antiviral therapy (AVT) with nucleoside and nucleotide analogues (NAs) for chronic hepatitis B (CHB) is aimed at prevention of the development and progression of fibrosis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Therefore, monitoring of changes in liver fibrosis over time with noninvasive tests is a necessary prerequisite for the assessment of treatment efficacy. However, there are very few studies on changes of transient elastometry (TE) over time, the calculated indices APRI and FIB-4 under AVT in patients with CHB.

**Aim:** To assess changes in noninvasive tests (TE, APRI, FIB-4) over time and to identify factors influencing the fibrosis severity in CHB patients treated with NAs.

**Materials and methods:** This retrospective study was performed in 42 CHB patients, in whom noninvasive methods (TE, APRI and FIB-4) were used before and during NA-based AVT. The patients were divided into two groups: those with a significant reduction in liver density (SRLD, at least by 25% from their baseline TE) and those without a significant reduction (< 25%).

**Results:** Virological response was achieved in 38/42 patients after NA-based AVT (mean duration, 21 months). TE values decreased significantly in the patients with severe fibrosis/cirrhosis (F3/F4) (from 14.2 to 8.3 kPa, p = 0.001), with minimal/moderate fibrosis (F1/F2) (from 5.9 to 5.1 kPa, p = 0.009), and in HBeAg-negative patients (from 6.9 to 5.2 kPa, p < 0.001). The F3/F4, F1/F2, HBeAg-positive and HBeAg-negative patients demonstrated a significant reduction in APRI and FIB-4 indices (all p < 0.05). Higher baseline TE values were independently associated with SRLD (odds ratio 1.324; 95% confidence interval (CI) 1.029–1.702; p = 0.029). Baseline TE, APRI, and FIB-4 values positively correlated with their values on treatment (all p < 0.05). The AUROC values of APRI and FIB-4 reduction as SRLD predictors were 0.632 (95% CI 0.457–0.807; p = 0.160) and 0.578 (95% CI 0.391–0.764; p = 0.408), respectively.

**Conclusion:** NA-based AVT promoted the regression of fibrosis in CHB patients. A high baseline TE value was identified as an independent SRLD predictor. At the same time, despite moderate positive correlations between TE, APRI and FIB-4 parameters, the calculated indexes APRI and FIB-4 cannot be used to predict SRLD. The decrease in liver tissue density by at least 25% correlated only with TE parameters, which makes it possible to recommend TE for monitoring liver fibrosis in CHB patients treated with NA.

**Key words:** chronic hepatitis B, transient elastometry, calculated indexes of liver fibrosis

**For citation:** Nguyen TH, Ilchenko LYu, Melnikova LI, Kyuregyan KK, Gordeychuk IV. The informative value of noninvasive tools for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients under antiviral treatment with nucleoside and nucleotide analogues. Almanac of Clinical Medicine. 2023;51(3):171–179. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-020.

Received 13 April 2023; revised 12 July 2023; accepted 17 July 2023; published online 25 July 2023

**Thi Hanh Nguyen** – Postgraduate Student, Chair of Hospital Therapy named after G.I. Storozhakov, Faculty of General Medicine[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0807-4736 ✉ Ul. Akademika Volgina 39, Moscow, 117437, Russian Federation. E-mail: drhanh@mail.ru

**Liudmila Yu. Ilchenko** – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy named after G.I. Storozhakov, Faculty of General Medicine[1]; Leading Research Fellow, Laboratory of Modeling Immunobiological Processes[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6029-1864. E-mail: ilchenko-med@yandex.ru

**Lubov I. Melnikova** – MD, PhD, Head of Center for Viral Hepatitis Diagnostics and Treatment[3]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8703-1982. E-mail: melnikova_li@kb85.ru

**Karen K. Kyuregyan** – Doctor of Biol. Sci., Professor of Russ. Acad. Sci., Head of Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Hepatitis[4]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3599-117X. E-mail: karen-kyuregyan@yandex.ru

**Ilya V. Gordeychuk** – MD, PhD, Head of Department of Innovative Biotechnological Drugs[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4551-7535. E-mail: gordeychuk_iv@chumakovs.su

**Funding**

The study was performed as a part of a thesis project without any additional financial support from any third parties.

**Conflict of interests**

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

**Authors' contribution**

T.H. Nguyen, the study concept and design, data collection, management and analysis, text writing, approval of the final version of the manuscript; L.Yu. Ilchenko, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript; L.I. Melnikova, data collection, management and analysis, approval of the final version of the manuscript; K.K. Kyuregyan, analysis and interpretation of the results, approval of the final version of the manuscript; I.V. Gordeychuk, analysis of the results, statistical analysis, 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 issues related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately considered and resolved.

[1] Pirogov Russian National Research Medical University; ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russian Federation

[2] Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products; poselok Instituta Poliomielita 8–1, poselenie Moskovskiy, Moscow, 108819, Russian Federation

[3] Clinical Hospital No. 85 FMBA of Russia; ul. Moskvorech'e 16, Moscow, 115409, Russian Federation

[4] Central Research Institute of Epidemiology; ul. Novogireevskaya 3a, Moscow, 111123, Russian Federation

Альманах клинической медицины. 2023; 51 (3): 180–191. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-021

Клинические наблюдения

# Возможности электронейромиографии, диагностической транскраниальной магнитной стимуляции и мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в комплексной оценке поражения лицевого нерва: обзор литературы и серия клинических наблюдений

Марченко Н.В.[1] • Новокшонов Д.Ю.[1] • Ирикова М.А.[1] • Шевченко Е.Ю.[1] • Дубицкий Д.Л.[1] • Войтенков В.Б.[1, 2] • Алхазишвили А.В.[3] • Скрипченко Е.Ю.[1, 4]

**Марченко Наталья Викторовна** – канд. мед. наук, заведующая отделением лучевой диагностики[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2684-9980. E-mail: gmv2006@mail.ru

**Новокшонов Дмитрий Юрьевич** – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8228-518X ✉ 197022, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 9, Российская Федерация. E-mail: dunov7@yandex.ru

**Ирикова Мария Алексеевна** – мл. науч. сотр. научно-исследовательского отдела функциональных и лучевых методов диагностики[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8924-5300. E-mail: dr.bedova@yandex.ru

**Шевченко Елена Юрьевна** – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6600-6796. E-mail: e.sheffchenko@gmail.com

**Дубицкий Дмитрий Леонидович** – канд. мед. наук, заведующий кабинетом компьютерной томографии, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8277-6050. E-mail: ddl_spb@mail.ru

**Войтенков Владислав Борисович** – канд. мед. наук, заведующий отделением функциональной диагностики[1], доцент кафедры нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0448-7402. E-mail: vlad203@inbox.ru

**Алхазишвили Александр Владимирович** – канд. мед. наук, врач-рентгенолог, ассистент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации[3]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7250-6786. E-mail: alkhazishvilialex@gmail.com

**Скрипченко Елена Юрьевна** – д-р мед. наук, доцент, заведующая научно-исследовательским отделом нейроинфекций и органической патологии нервной системы[1]; профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования[4]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8789-4750. E-mail: wwave@yandex.ru

Будучи комплексной мультиэтиологичной проблемой, невропатия лицевого нерва (НЛН) при кажущейся очевидности клинической картины может представлять значительные трудности для диагностики. До 5% случаев НЛН может быть обусловлено неопластическими и отогенными процессами, что обусловливает необходимость междисциплинарного подхода к лечению заболевания с участием специалистов различных профилей, в ряде случаев с применением хирургической тактики. Кроме того, на ранних этапах развития НЛН ограничены возможности для прогнозирования исхода заболевания. В этой связи для обеспечения целей расширенной диагностики и с позиций онконастороженности помимо осмотра невролога и широко применимой электронейромиографии проводятся другие дополнительные методы исследования.

В данной статье мы рассмотрели принципы применения, роль и место компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ), диагностической транскраниальной магнитной стимуляции в сочетании с электронейромиографией, а также ультразвуковой диагностики линейным датчиком высокой частоты при острой НЛН. Описанные собственные клинические наблюдения пациентов детского возраста с НЛН, обследованных при помощи электронейромиографии и мультипараметрической МРТ с использованием диффузионно-тензорной МРТ, иллюстрируют изменения, выявленные при типичном течении паралича Белла, а также изменения при НЛН, ассоциированной с неопластическими процессами, которые клинически полностью имитировали течение паралича Белла. Исходя из мирового опыта применения мультипараметрической МРТ, в том числе и на основании опыта использования расширенных протоколов в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, при подозрении на НЛН наиболее важными представляются структурные высокоразрешающие субмиллиметровые последовательности на основе градиентного эха (SSFP) и диффузионно-тензорные последовательности (DTI). Перспективными видятся измерение и оценка фракционной анизотропии на уровне моторных ядер лицевых нервов в варолиевом мосту. Впервые в настоящей публикации мы описали модифицированную методику комплексной диагностики паралича Белла с привлечением диагностической транскраниальной магнитной стимуляции, в рамках которой используется кольцевой койл, проводится супрамаксимальная стимуляция с определением порога вызванного моторного ответа (минимальная мощность индуктора, при которой регистрируется воспроизводимый вызванный моторный ответ амплитудой 50–100 мкВ) в затылочно-теменной области ипсилатерально исследуемой мышце.

**Ключевые слова:** паралич Белла, невропатия лицевого нерва, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, транскраниальная магнитная стимуляция, электронейромиография, ультразвуковое исследование лицевого нерва, диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография

**Для цитирования:** Марченко НВ, Новокшонов ДЮ, Ирикова МА, Шевченко ЕЮ, Дубицкий ДЛ, Войтенков ВБ, Алхазишвили АВ, Скрипченко ЕЮ. Возможности электронейромиографии, диагностической транскраниальной магнитной стимуляции и мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в комплексной оценке поражения лицевого нерва: обзор литературы и серия клинических наблюдений. Альманах клинической медицины. 2023;51(3):180–191. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-021.

Поступила 14.04.2023; доработана 30.05.2023; принята к публикации 19.07.2023; опубликована онлайн 28.07.2023

[1] ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 9, Российская Федерация

[2] ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России»; 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28, Российская Федерация

[3] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, Российская Федерация

[4] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2, Российская Федерация

Парез мимических мышц (прозопарез) – один из частых синдромов, наблюдаемых в рутинной неврологической практике, обычно (до 75% случаев) развивающийся вследствие идиопатической невропатии лицевого нерва (НЛН), или паралича Белла (ПБ) [1, 2]. Помимо ПБ выявляют гетерогенную группу симптоматических НЛН, вызывающих периферический прозопарез, в частности синдром Рамсея Ханта, болезнь Лайма, опухолевые, отогенные поражения лицевого нерва (ЛН), аутоиммунные заболевания, травмы [3].

Вне зависимости от уровня поражения для НЛН характерно острое начало прозопареза (до 72 часов), вовлекающего всю половину мимических мышц и сопровождающегося слезотечением, при уровне поражения ЛН выше выхода из шилососцевидного отверстия могут дополнительно развиваться гипогевзия/агевзия передних двух третей поверхности языка и сухость во рту, повышенная чувствительность к низкочастотным звукам на стороне поражения (гиперакузия), снижение слезоотделения (ксерофтальмия). В качестве одной из возможных причин развития ПБ предполагается реактивация вируса простого герпеса 1-го типа, обнаруженного в эндоневральной жидкости [4], которая приводит к развитию воспаления и отека ЛН, его сдавливанию в костном фаллопиевом канале височной кости и последующей ишемии с развитием характерных симптомов. Не исключены и другие факторы, в частности аутоиммунные, в пользу которых может свидетельствовать выявление антител к основному белку миелина [5]. Есть также мнение о возможном влиянии переохлаждения на риск развития ПБ [6].

Периферический прозопарез может наблюдаться при поражении не только ЛН, но и его ядра в области моста, что часто приводит к развитию альтернирующих синдромов (сочетание периферического прозопареза с сохранной вкусовой чувствительностью, сниженными саливацией и слезоотделением и контралатеральным центральным гемипарезом). При поражении коры головного мозга и/или кортико-нуклеарных путей развивается центральный прозопарез, который вследствие неполного анатомического перекреста путей проявляется слабостью мимических мышц нижней половины лица на стороне, противоположной патологическому очагу. Центральный прозопарез чаще всего встречается при сосудистых заболеваниях, реже наблюдаются аутоиммунные, опухолевые, инфекционные, метаболические и другие причины [7]. Особенно сложна дифференциальная диагностика центрального и периферического характера прозопареза в случае поражения преимущественно щечных ветвей ЛН и краевой ветви нижней челюсти.

ПБ – диагноз исключения, для его установления необходим тщательный сбор анамнеза и проведение клинико-неврологического осмотра с применением различных шкал (шкала Хауса – Бракмана (ШХБ), Саннибрук и др.) [8]. Объем инструментального обследования при поражении ЛН до настоящего времени остается дискуссионным вопросом, не разработано единого диагностического инструмента, который считался бы золотым стандартом для дифференциальной диагностики ПБ и причинно-опосредованного поражения ЛН.

Таким образом, НЛН – комплексная мультиэтиологичная проблема, которая при кажущейся очевидности клинической картины может предоставлять значительные трудности для диагностики. До 5% случаев невропатии может быть обусловлено неопластическими и отогенными процессами; в таких ситуациях к процессу лечения следует привлекать специалистов смежного профиля, а в ряде случаев необходимо проведение хирургических вмешательств.

Без применения высокоинформативных методов нейровизуализации, в частности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (МП-МРТ), диагностический поиск становится затруднительным, поэтому выполнение МП-МРТ у пациентов с НЛН может рассматриваться как один из необходимых методов обследования. Кроме того, на ранних этапах развития заболевания значительные трудности представляет прогнозирование его исходов. В этой связи для обеспечения целей расширенной диагностики и с позиции онконастороженности, присущей современной медицине, привлекается широкий спектр дополнительных методов исследования.

В настоящей статье мы рассмотрели принципы применения, роль и место компьютерной томографии (КТ), МП-МРТ, диагностической транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) в сочетании с электронейромиографией (ЭНМГ) и ультразвуковой диагностикой линейным датчиком высокой частоты при острой НЛН, а также привели методику проведения ТМС, МП-МРТ для пациентов детского возраста с НЛН, используемую в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. На примере клинических наблюдений мы показали потенциальные возможности для применения МП-МРТ у пациентов детского возраста с НЛН, проиллюстрировали ситуации вторичного генеза

НЛН, «замаскированные» под типичную клиническую картину ПБ, а также очертили возможные области интереса для проведения дальнейших исследований по данной тематике.

## Нейрофизиологические методы обследования пациентов с невропатией лицевого нерва

При патологии лица к клиническому осмотру привлекаются различные методы дополнительной диагностики. Среди них лидирует ЭНМГ в своих различных разновидностях: поверхностной, стимуляционной и игольчатой [9, 10].

Большинству пациентов с клинической картиной периферического прозопареза проводят нейрофизиологическое обследование, включающее в первые 5 дней методику мигательного рефлекса (рис. 1Д) [11], на 7–14-й день – стимуляционную ЭНМГ, с 21-го дня от начала заболевания – игольчатую электромиографию [12]. Все эти методы позволяют определить характер и степень поражения ЛН при НЛН.

Такие признаки, как процентное соотношение амплитуд моторных ответов (М-ответов) носовой мышцы пораженной стороны к здоровой (ЭНМГ-коэффициент) ≤ 10% по данным ЭНМГ на 10–14-й день от дебюта ПБ и отсутствие регистрации потенциалов двигательных единиц на 14–21-й день от начала заболевания по данным игольчатой электромиографии, специфичны для тяжелой аксональной дегенерации ЛН. Отмечается также корреляция ЭНМГ-коэффициента со степенью прозопареза по ШХБ через год от дебюта [13] (рис. 1А, Б).

Тем не менее важно учитывать, что игольчатая миография, будучи инвазивной методикой, психологически трудно воспринимается пациентом, в особенности детского возраста (вследствие необходимости осуществления введения иглы в мышцы лица); соответственно, ее применение в каждом конкретном случае должно быть тщательно обосновано. В типичном случае течения ПБ в привлечении к диагностическому процессу игольчатой миографии необходимости нет. В педиатрической практике для объективизации выраженности прозопареза целесообразно широкое применение поверхностной ЭНМГ, позволяющей до известной степени заменять собой данные игольчатой миографии [9].

При обследовании пациентов с НЛН можно использовать и периферическую ТМС ЛН. С ее помощью регистрируется значимое снижение

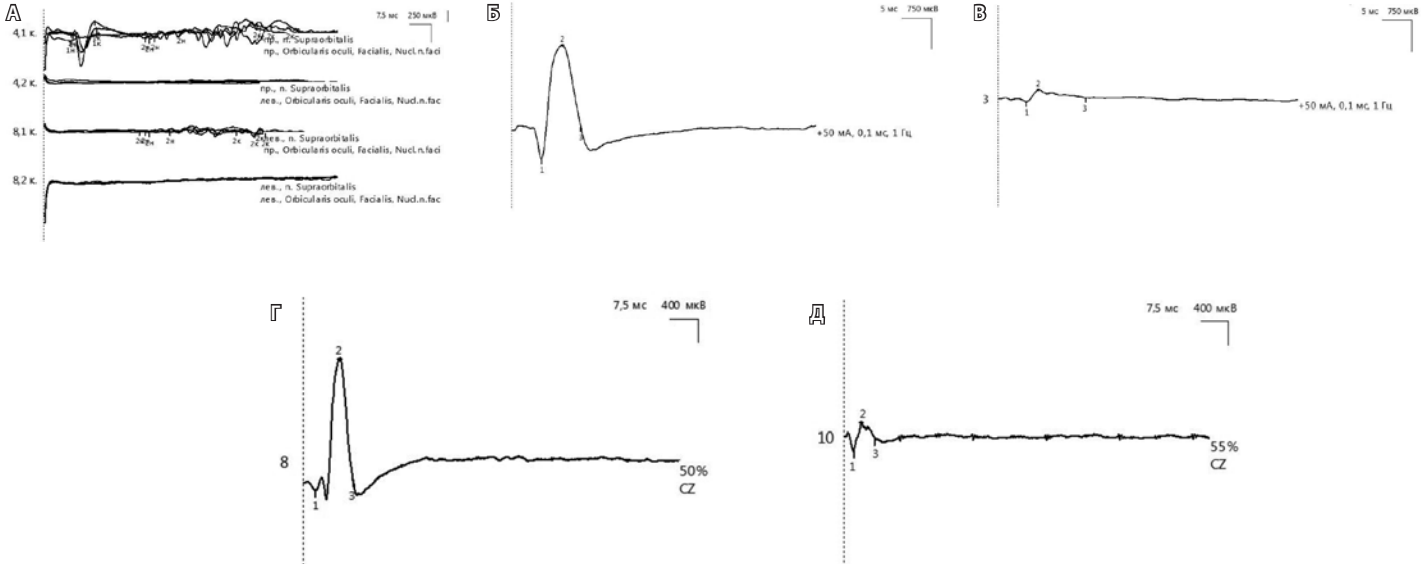


**Рис. 1.** Данные мигательного рефлекса (**А**), стимуляционной электронейромиографии (ЭНМГ) (**Б, В**) и транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) лицевого нерва (**Г, Д**) у мальчика 7 лет, выполненных на 12-й день от дебюта невропатии левого лицевого нерва, степень прозопареза – 4 балла по шкале Хауса – Бракмана. ЭНМГ-коэффициент 11%, ТМС-коэффициент 23%. **А** – мигательный рефлекс. Отсутствие регистрации раннего R1 (кривая 8.2) и позднего R2 (кривая 8.2) ипсилатеральных компонентов при стимуляции левого надглазничного нерва, позднего контралатерального компонента R2 (кривая 4.2) при стимуляции правого надглазничного нерва. Показатели мигательного рефлекса противоположной стороны (4.1, 8.1) в пределах возрастной нормы. **Б** – моторный ответ *m. nasalis* здоровой стороны амплитудой 2,7 мВ. **В** – моторный ответ *m. nasalis* пораженной стороны амплитудой 0,3 мВ. **Г** – вызванный моторный ответ *m. nasalis* здоровой стороны амплитудой 2,2 мВ. **Д** – вызванный моторный ответ *m. nasalis* пораженной стороны амплитудой 0,5 мВ

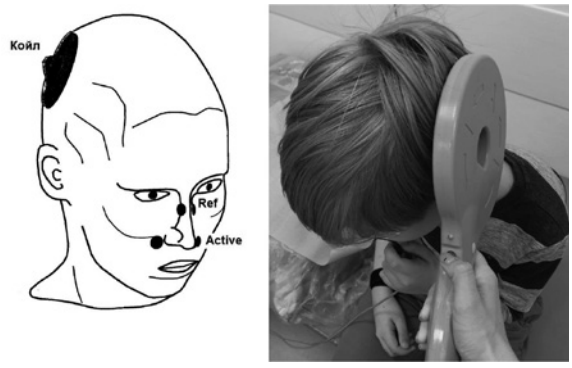


**Рис. 2.** Методика выполнения периферической транскраниальной магнитной стимуляции лицевого нерва у детей: схема стандартного расположения койла и электродов при регистрации вызванного моторного ответа *m. nasalis*; Active – активный электрод, Ref – референтный электрод

амплитуды вызванного моторного ответа (ВМО) мимических мышц в сравнении с контралатеральной стороной уже на ранних сроках НЛН [14, 15], что, по всей видимости, связано с особенностями проведения методик (при ТМС происходит стимуляция интракраниального участка ЛН, предполагаемого места поражения).

При проведении периферической ТМС ЛН используется стандартный кольцевой койл диаметром 9 см, который позволяет зарегистрировать достоверный, воспроизводимый ВМО с мимических мышц. Койл в виде «восьмерки» и кольцевой койл меньшего диаметра не применяются, что связано с меньшей мощностью производимого стимулирующего разряда при существующих анатомо-функциональных особенностях детского возраста. Для регистрации ВМО проводят супрамаксимальную стимуляцию с определением его порога (минимальная мощность индуктора, при которой регистрируется воспроизводимый ВМО амплитудой 50–100 мкВ) в затылочно-теменной области ипсилатерально исследуемой мышце (центр койла на 3 см кзади и 6 см латеральнее точки Cz по системе «10–20») (рис. 2). Регистрируют ВМО с максимальной амплитудой и минимальной латентностью, который воспроизводится в трех сериях стимуляции (рис. 1В, Г).

## Обзор применения лучевых методов исследования в диагностике невропатии лицевого нерва

Рутинное лабораторное и нейровизуализационное обследование при типичной клинической картине обычно не проводится, однако в части случаев (до 5%) под «маской» ПБ могут скрываться неоплазии и отогенные процессы, которые с высокой чувствительностью и специфичностью (83 и 88% соответственно) могут быть выявлены с помощью МРТ с контрастным усилением [2].

Структуру экстракраниальной части ЛН можно оценить с помощью ультразвукового высокочастотного датчика, используемого для визуализации поверхностно расположенных нервов и мышц. Ультразвуковое исследование (УЗИ) экстракраниальной части ЛН имеет диагностическую и прогностическую значимость у детей на 10–15-й день от дебюта НЛН. Неблагоприятный прогноз (ШХБ > 2 через 1 месяц от дебюта) был связан с утолщением ЛН в области сосцевидного отростка (диаметр ЛН более 1,8 мм) [16]. МРТ с получением субмиллиметровых изображений высокого разрешения посредством сильного T2-взвешенного 3D-градиентного эха по протоколам SSFP (англ. steady-state free precession) также применялась для оценки экстракраниального сегмента ЛН у здоровых обследованных на томографе с напряженностью магнитного поля 3 Тл, при этом авторы делают выводы о возможности визуализации экстракраниальных отделов ЛН вплоть до височных и лицевых ветвей [17]. Ранее экстракраниальные отделы ЛН были исследованы с применением томографов с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл, а также 3 Тл, при этом были использованы как специальные поверхностные магнитные катушки, так и стандартные магнитные катушки для исследования головы; установлено, что импульсные последовательности SSFP с толщиной среза менее 1 мм обладают более высокой чувствительностью при определении ветвей ЛН [18].

В рамках представлений о влиянии гипотермии на возможность развития ПБ представляют интерес исследования, в которых при помощи МРТ была оценена глубина залегания ЛН на уровне его выхода из шилососцевидного отверстия у взрослых пациентов с ПБ и отмечено более поверхностное залегание ЛН со стороны поражения [19]. Перспективным направлением представляется исследование глубины залегания ЛН в области выхода из шилососцевидного отверстия с помощью УЗИ с датчиком высокого разрешения. Согласно другой концепции патогенеза ПБ, в качестве основного механизма повреждения ЛН выступает его сдавление за счет отека в наиболее узких отделах лицевого канала (ЛК) с последующей ишемией [20, 21]. Были проведены исследования для оценки роли диаметра ЛК в патогенезе и тяжести течения ПБ на основании

данных компьютерной томографии (КТ) у взрослых пациентов [22]. Отмечено, что диаметр ЛК в лабиринтном сегменте служит фактором риска развития ПБ, выявлена взаимосвязь между оценкой по ШХБ и диаметром ЛК на уровне второго колена, при этом на том же уровне не было обнаружено значимой разницы в диаметре ЛК на пораженной и контралатеральной стороне [22]. Впоследствии были проведены исследования по оценке соотношения диаметра ЛК по данным КТ с размерами ЛН при МРТ на постконтрастных 3D T1-взвешенных изображениях (ВИ) у взрослых пациентов [23]. По их результатам высказано предположение о том, что соотношение диаметра ЛН к ЛК на уровне лабиринтного сегмента и коленчатого узла может выступать фактором риска для развития ПБ; кроме того, данное соотношение в лабиринтном сегменте может влиять на степень тяжести поражения нерва по ШХБ [23].

Представляет интерес работа, в которой оценивалось влияние размеров начальных отделов лабиринтного сегмента ЛН по данным КТ на прогноз восстановления функции ЛН при ПБ; в данном исследовании также отмечено влияние индекса массы тела пациента на прогноз [24].

Исследования лицевого канала в педиатрии с использованием КТ немногочисленны. В частности, были проведены ретроспективные исследования по оценке динамики развития ЛК у детей (КТ выполнялась по поводу сенсоневральной тугоухости, в том числе при подготовке к кохлеарной имплантации). Описаны значимые изменения длины и ширины различных сегментов ЛК, а также углов ЛК на уровне первого и второго колена нерва в ходе онтогенеза [25].

Накопление контрастного вещества ЛН при МРТ как в группах здоровых обследованных, так и у пациентов с ПБ широко известно и достаточно подробно исследовано у взрослых. Для клинической практики очень важна выявленная более высокая чувствительность последовательностей градиентного эха по сравнению со спин-эхо последовательностями в оценке накопления контрастного вещества ЛН [26]. При этом в ранее проводимых исследованиях имеются противоречия в отношении локализации накопления контрастного вещества в различных сегментах ЛН у здоровых обследованных: если в наиболее ранних работах отмечалось отсутствие накопления контрастного вещества на уровне слухового прохода и в лабиринтном сегменте [27], более поздние исследования на томографах с напряженностью магнитного поля в 3 Тл выявили умеренное накопление контрастного вещества ЛН в данных сегментах у здоровых обследованных [28]. Тем не менее большинство авторов сходятся во мнении, что интенсивное накопление контрастного вещества ЛН на уровне дистального отдела внутреннего слухового прохода и в лабиринтном сегменте характерно для пациентов с ПБ, однако выявленные изменения следует сопоставлять с клиническими данными [29, 30]. Есть также исследования применения динамического контрастирования при МРТ у пациентов с ПБ, в ходе которых получены стабильные и воспроизводимые данные о накоплении ЛН контрастного вещества [31].

Исследования с применением тонкосрезовых SSFP T2-взвешенных изображений (ВИ) высокого разрешения обнаружили корреляцию между риском развития ПБ и площадью ЛН на уровне внутреннего слухового прохода [32]. При последующих исследованиях с применением аналогичных последовательностей также была выявлена большая площадь ЛН в цистернальном сегменте со стороны поражения [33].

Есть работа по применению МРТ в оценке ЛН у пациентов с синдромом Рамсея Ханта (ассоциирован с вирусом герпеса III типа – *Varicella Zoster*), в которой отмечается повышенное накопление контрастного вещества в лабиринтном отделе ЛН и в коленчатом узле [34]. Другие авторы считают, что наличие отечных изменений в ячейках сосцевидного отростка может служить дифференциально-диагностическим критерием при синдроме Рамсея Ханта, так как при ПБ они обычно не выявляются [35].

Исследования функциональной МРТ отмечают возможность дальнейшего применения данной методики не только с позиции оценки функциональных изменений в коре головного мозга, но и для прогнозирования восстановления функций нерва в результате лечения [36].

Применение методики диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ) ранее исследовалось преимущественно для проведения МР-трактографии в рамках предоперационного планирования при лечении шванном лицевого нерва [37, 38]. На текущий момент нам неизвестны другие исследования по применению диффузионно-тензорных последовательностей (англ. diffusion tensor imaging, DTI) при диагностике патологии лицевого нерва. При этом ранее проводились исследования значений фракционной анизотропии (ФА) и других показателей, получаемых при ДТ-МРТ у пациентов с патологией зрительного [39] и тройничного [40] нервов.

ДТ-МРТ представляет собой разновидность диффузионной методики, при которой

используется анизотропная модель диффузии, учитывающая разнонаправленность диффузии воды в тканях [41]. Эта модель вызывает большой интерес, поскольку она содержит большое количество информации о лежащей в ее основе анатомической архитектуре живых тканей.

Одним из важных количественных параметров оценки числовых показателей ДТ-МРТ считается коэффициент ФА, который может варьировать от 0 до 1 в зависимости от направленности диффузии воды по волокнам. Большинство патологических процессов, за исключением острой ишемии, имеют тенденцию к уменьшению анизотропии, которая сама по себе не дает конкретного показателя точного характера микроструктурного повреждения. Так, измерение показателя ФА позволяет судить о суммарной направленности движения протонов вдоль волокон. Снижение значений ФА свидетельствует о патологических процессах, изменяющих микроструктуру вещества, таких как отек, снижение количества миелина, смешанная ориентация волокон, разобщение волокон или их разрыв, сочетающиеся с повреждением миелина, гибелью нейронов, изменением внеклеточного пространства [42, 43]. Учитывая, что в ходе проведенных исследований преимущественно оценивали размеры периферических отделов ЛН и накопление ими контрастного вещества, в фокусе будущих работ, на наш взгляд, должна быть оценка показателей ФА на уровне расположения моторных ядер ЛН как показателя микроструктурных изменений вещества головного мозга на этом уровне.

Для более углубленного изучения микроструктуры вещества головного мозга при различных патологических состояниях используются другие показатели ДТ-МРТ – аксиальная диффузивность (учитывает направленность протонов водорода по основной оси нервного волокна), радиальная диффузивность (учитывает направленность протонов водорода перпендикулярно основной оси нервного волокна), средняя диффузивность (показатель, усредняющий предыдущие показатели) [41].

## Методика проведения мультипараметрической магнитно-резонансной томографии, применяемая в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России

В нашем центре мы используем комплексную диагностику ПБ. МП-МРТ проводится по стандартизированному протоколу нейровизуализации на томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл.Стандартный протокол МП-МРТ в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России включает основные структурные импульсные последовательности (Т2-ВИ TSE; Т2-FLAIR-ВИ; 3D_T1_TFE), диффузионные последовательности (DWI (b-фактор 0, 500, 1000 с/мм2), DTI), изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости (SWI), МР-спектроскопию, а также МР-перфузию и получение постконтрастных Т1-ВИ (3D_T1_TFE) при проведении внутривенного контрастирования.

Дополнительно используются субмиллиметровые тонкосрезовые Т2-ВИ высокого разрешения для оценки черепных нервов (SSFP с толщиной среза 0,5 мм). Для оценки структур внутреннего уха были получены Т1-ВИ (3D_T1_ DIXON) с толщиной среза 1 мм (TR – 7 мс; TE – 4 мс; flip angle – 10°).

Данные многовоксельной МР-спектроскопии по водороду ($^1$H) получены на уровне двигательных ядер ЛН в варолиевом мосту.

При проведении МР-перфузии оцениваются показатели объема мозгового кровотока (англ. cerebral blood volume, CBV), скорости мозгового кровотока (англ. cerebral blood flow, CBF), среднего времени прохождения контрастного вещества (англ. mean transit time, MTT), времени до пика контрастирования (англ. time to peak, TTP) с построением карт мозгового кровотока при постпроцессинговой обработке и расчетом отношения характеристик в зоне интереса к тем же характеристикам в неизмененном контралатеральном участке. МР-перфузия применяется для оценки кровотока в области залегания двигательных ядер лицевого нерва в варолиевом мосту, а также при дифференциальной диагностике в случаях вторичной невропатии лицевого нерва. Авторам неизвестны исследования, в которых МР-перфузия применялась бы при обследовании пациентов с НЛН, в связи с чем, на наш взгляд, эта методика представляет особый интерес.

ДТ-МРТ мы применяем для оценки значений ФА на уровне моторных ядер ЛН в варолиевом мосту. Измерение ФА проводится путем построения циркулярной области интереса (англ. region of interest, ROI) на стороне поражения и контралатерально. Аналогично осуществляется оценка измеряемого коэффициента диффузии.

Для наглядности представляем МП-МРТ ребенка без выявленных патологических изменений со стороны черепно-мозговых нервов согласно клиническим данным и при МП-МРТ (рис. 3) Исследование с контрастированием у ребенка без НЛН проводилось по другим

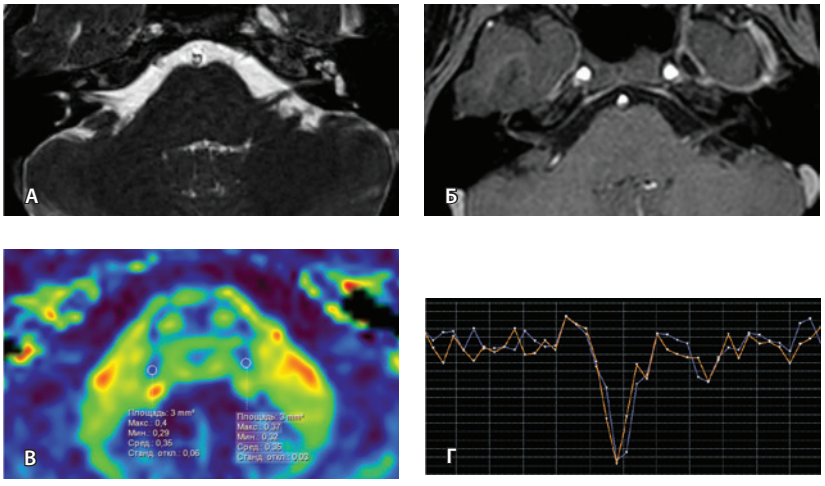


**Рис. 3.** Пациент Г. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: **А** – прицельная T2-SSFP на область мосто-мозжечкового угла; **Б** – T1-взвешенное изображение с контрастным усилением; **В** – диффузионно-тензорная МРТ (фракционная анизотропия); **Г** – T2*-перфузия (здесь и далее графики перфузии отражают зависимость повышения интенсивности МР-сигнала, то есть накопления контрастного вещества (вертикальная ось) от времени (горизонтальная ось), тем самым иллюстрируя основные показатели перфузии – relCBV, TTP, MTT). На изображениях T2-SSFP патологические изменения на уровне прохождения лицевых нервов во внутренних слуховых проходах (А), повышенное накопление вещества корешками лицевых нервов (**Б**) не определяются. Показатели фракционной анизотропии (**В**) и T2*-перфузии (**Г**) на уровне моторных ядер лицевых нервов симметричны

показаниям для исключения острого демиелинизирующего процесса.

ЭНМГ и периферическая ТМС лицевого нерва выполняются по стандартным методикам. Оцениваются показатели мигательного рефлекса, амплитуды М-ответов и ВМО носовой мышцы (*m. nasalis*) здоровой и пораженной стороны, их соотношение в виде ЭНМГ- и ТМС-коэффициентов. С помощью УЗИ не только определяется диаметр ЛН пораженной и здоровой стороны, но также проводится сравнение показателей глубины залегания ЛН в области шилососцевидного отверстия с двух сторон. УЗИ лицевого нерва выполняется с использованием высокочастотного линейного датчика 18 МГц, в норме в области выхода из шилососцевидного отверстия нерв представлен трубчатой гипоэхогенной структурой с гиперэхогенными стенками. Методика сбора УЗ-показателей (диаметра и глубины залегания ЛН) представлена на рис. 4. Для сбора усредненных значений исследование проводится в наиболее толстой части ЛН с включением гиперэхогенных стенок при трехкратном повторном измерении.

В приводимых ниже клинических наблюдениях представлены данные нейрофизиологических методик и МП-МРТ детей с клинико-неврологическими данными, свидетельствующими о типичном течении ПБ, при этом картина МП-МРТ в одном случае исключала неопластический процесс и соответствовала проявлениям ПБ, в других же двух случаях были выявлены изменения, соответствующие объемным образованиям, что значимо повлияло на тактику лечения.

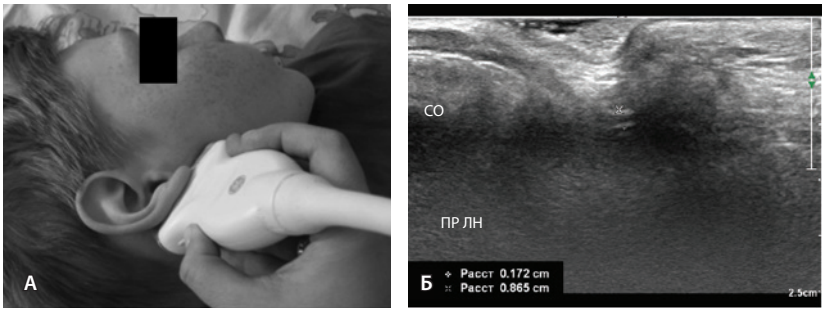


**Рис. 4.** Измерение диаметра и глубины залегания лицевого нерва: **А** – положение ультразвукового датчика; **Б** – схема измерения диаметра и глубины залегания лицевого нерва. Белая линия – диаметр (1,72 мм), зеленая линия – глубина залегания (8,65 мм); ПР ЛН – правый лицевой нерв, СО – сосцевидный отросток

## Клинические наблюдения

Пациентка З. 14 лет поступила в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России на 7-й день от начала заболевания с жалобами на асимметрию лица справа. Известно, что асимметрия лица постепенно нарастала в течение 3 дней, при этом признаков инфекционного процесса, нарушения общей и специальной чувствительности не отмечалось. Амбулаторное лечение у невролога по месту жительства (витамины группы В, пентоксифиллин) без эффекта.

В анамнезе эпизодические мигренеподобные головные боли, сопровождающиеся рвотой, с самостоятельным регрессом симптоматики к 12 годам; ветряная оспа в детском возрасте (точная дата неизвестна). Эпидемиологический анамнез: за пределы места жительства не выезжала, контакт с инфекционными больными отрицает.

Соматический статус: без особенностей. В неврологическом статусе: признаки периферического прозопареза справа 4-й степени по шкале Хауса – Брaкмана (в том числе отсутствие движения лба, лагофтальм 3–4 мм, слезотечение, сглаженность носогубной складки, симптом ракетки влево), в остальном общемозговой, менингеальной и очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

Клинический диагноз: «Невропатия правого лицевого нерва средней степени тяжести, уровень поражения ниже барабанной струны».

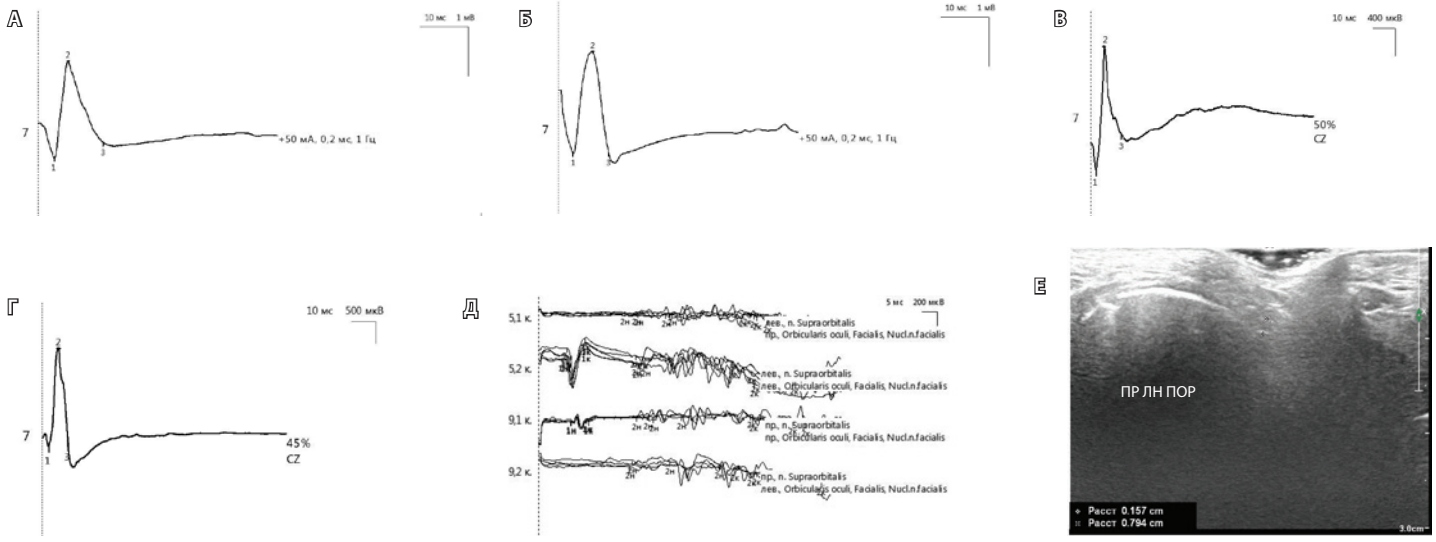


**Рис. 5.** Нейрофизиологические данные и результаты ультразвукового исследования лицевого нерва у пациентки 3. 14 лет с невропатией правого лицевого нерва (исследование на 14-й день от дебюта). **А**. – М-ответ m. nasalis пораженной стороны амплитудой 1,9 мВ (коэффициент электронейромиографии 95%); **Б** – М-ответ *m. nasalis* здоровой стороны амплитудой 2,0 мВ; **В** – вызванный моторный ответ *m. nasalis* пораженной стороны амплитудой 1,7 мВ; **Г** – вызванный моторный ответ *m. nasalis* здоровой стороны амплитудой 2,2 мВ; **Д** – по данным мигательного рефлекса увеличение латентности R1-компонента на стороне поражения; **Е** – результаты ультразвукового исследования правого лицевого нерва (пораженная сторона, ПР ЛН ПОР): диаметр 1,57 мм, глубина залегания 7,94 мм

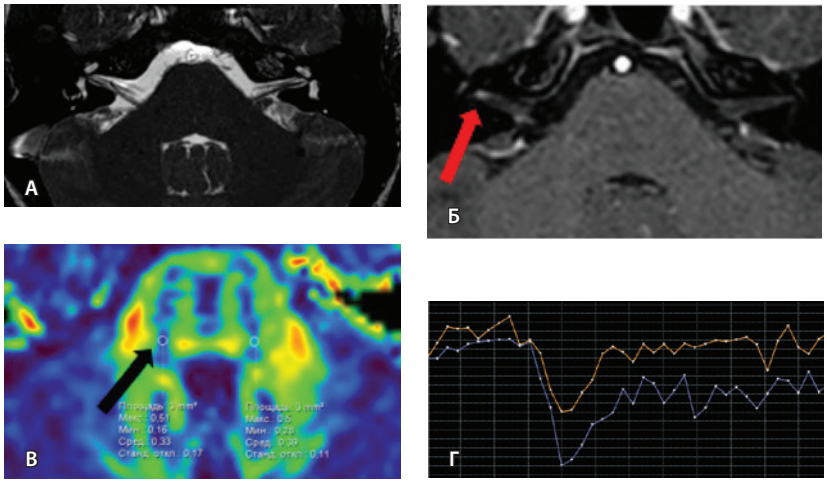


**Рис. 6.** Пациентка 3. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: **А** – прицельная T2-SSFP на область мосто-мозжечкового угла; **Б** – T1-взвешенное изображение с контрастным усилением; **В** – диффузионно-тензорная МРТ (фракционная анизотропия, ФА); Г – T2*-перфузия. На изображении T2-SSFP патологические изменения на уровне прохождения лицевых нервов во внутренних слуховых проходах не определяются (**А**). При контрастировании отмечается накопление контрастного вещества правым лицевым нервом во внутреннем слуховом проходе (**Б**, красная стрелка). На уровне моторных ядер лицевого нерва в заднем отделе варолиевого моста на изображениях ФА на стороне поражения отмечается минимальное уменьшение показателя ФА до 0,33 (**В**, черная стрелка) и признаки гипоперфузии справа (**Г**, оранжевый график) по сравнению с контралатеральной стороной (**Г**, синий график). Данный пример демонстрирует типичные изменения при мультипараметрической МРТ у пациента с параличом Белла

При дообследовании: полимеразная цепная реакция кала на энтеровирусы, полимеразная цепная реакция мазка из зева и носоглотки на SARS-CoV-2, антитела (IgM + IgG) к боррелиям методом иммуноферментного анализа – отрицательно. IgG к вирусу простого герпеса 1-го типа методом иммуноферментного анализа – положительно, коэффициент позитивности 15,6. В клиническом анализе крови показатели в пределах возрастной нормы. Консультация офтальмолога: OU – миопия средней степени.

Выполнена ЭНМГ (рис. 5А, Б, Д): демиелинизирующее поражение правого ЛН с признаками замедления проведения по дуге мигательного рефлекса. ЭНМГ-признаков значимой аксонопатии нерва на момент исследования не выявлено (ЭНМГ-коэффициент 95%). Произвольная сократительная активность мимических мышц снижена справа с *m. frontalis* на 45%, с *m.orb oculi* на 30%, с *m. nasalis* на 30%, с *m. orb oris* на 40% (по сравнению с левой стороной). По данным ТМС – аксональная возбудимость ЛН с двух сторон симметричная, значимого снижения амплитуды ВМО на стороне поражения не выявлено (рис. 5В, Г). По данным УЗИ диаметр и глубина залегания ЛН сопоставимы со здоровой стороной (рис. 5Е).

Проведена МП-МРТ головного мозга и черепно-мозговых нервов. Заключение: МР-признаки локального участка повышенного накопления контрастного вещества правым ЛН во внутреннем слуховом

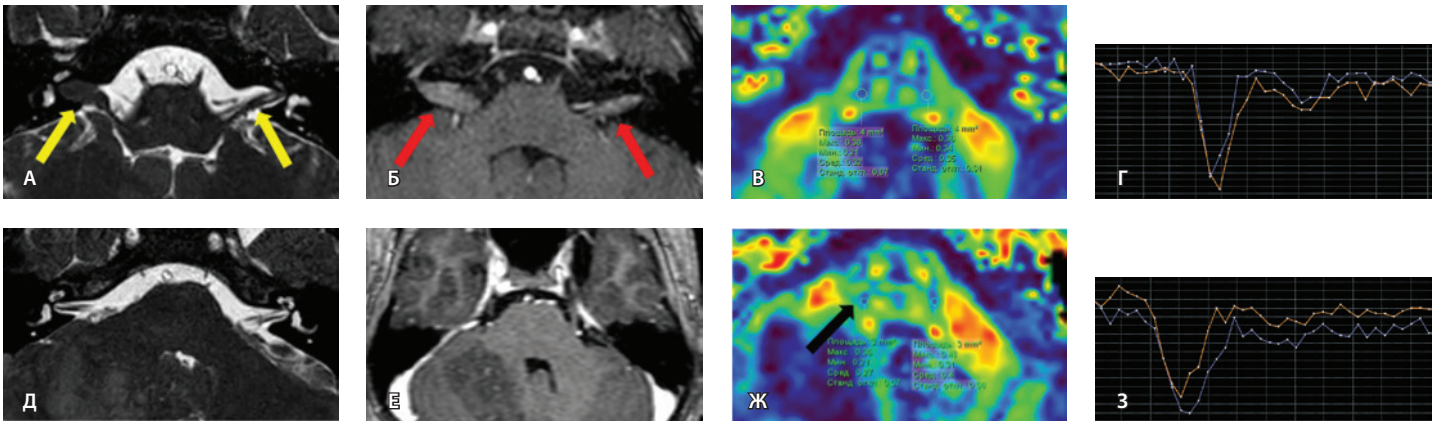


**Рис. 7.** Клиническое наблюдение 2, пациент 6 лет (**А, Б, В, Г**). Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: **А** – прицельная T2-SSFP на область мосто-мозжечкового угла; **Б** – T1-взвешенное изображение с контрастным усилением; **В** – диффузионно-тензорная МРТ (фракционная анизотропия, ФА); **Г** – T2*-перфузия. На изображении T2-SSFP отмечается утолщение корешков лицевого, вестибуло-кохлеарного нервов во внутренних слуховых проходах (**А**, желтые стрелки) и интенсивное накопление ими контрастного вещества (**Б**, красные стрелки). На уровне моторных ядер лицевых нервов в заднем отделе варолиевого моста значения ФА симметричны (**В**), признаков гипо-/гиперперфузии не выявлено (**Г**).

Клиническое наблюдение 3, пациент 13 лет (**Д, Е, Ж, З**). МРТ головного мозга: **Д** – прицельная T2-SSFP на область мосто-мозжечкового угла; **Е** – T1-взвешенное изображение с контрастным усилением; **Ж** – диффузионно-тензорная МРТ (ФА); **З** – T2*-перфузия. На изображении T2-SSFP патологические изменения на уровне прохождения лицевых нервов во внутренних слуховых проходах не определяются (**Д**). В медиальном отделе правого полушария мозжечка определяется объемное образование, компримирующее стенку IV желудочка и задний отдел варолиевого моста без признаков васкуляризации (**Е**). На уровне моторных ядер лицевого нерва в заднем отделе варолиевого моста на изображениях ФА на стороне поражения отмечается минимальное уменьшение показателя ФА до 0,27 (**Ж**, черная стрелка) и признаки гипоперфузии (**З**, оранжевый график) по сравнению с контралатеральной стороной (**З**, синий график)

проходе – изменения могут соответствовать невриту ЛН (рис. 6).

Лечение: ибупрофен в таблетках (400 мг 3 раза в сутки № 5), ацетазоламид в таблетках (0,25 мг № 7), раствор витаминов группы В ($B_1$/$B_6$, чередуя через день по 1 мл внутримышечно), неостигмина метилсульфат 0,6 мг подкожно 1 раз в сутки, массаж, лечебная физическая культура.

На фоне терапии зафиксировано уменьшение выраженности асимметрии лица. Контрольный осмотр и выполнение ЭНМГ через 2 месяца патологии не выявили.

Далее представлены изображения МП-МРТ пациентов с НЛН и клинико-неврологическими данными, свидетельствующими в пользу ПБ. Для максимальной наглядности вышеуказанные клинические случаи (№ 2 и № 3) представлены в виде таблицы (рис. 7).

При этом в клиническом наблюдении № 2 из анамнеза жизни известен ранее установленный диагноз лимфобластного лейкоза в стадии ремиссии. В клиническом наблюдении № 3 значимых анамнестических сведений и данных в пользу атипичного течения ПБ получено не было.

Таким образом, при помощи информации, полученной при проведении МП-МРТ, в обоих случаях был установлен симптоматический характер НЛН, обусловленный развитием неопластических процессов. Оба пациента были направлены в профильные хирургические стационары для проведения дальнейшего лечения.

## Заключение

В современной клинической практике распространены дополнительные методы инструментального обследования пациентов с НЛН. Нейрофизиологические методики применяются достаточно широко. Наиболее часто применима ЭНМГ, которая позволяет оценить степень поражения ЛН при ПБ, а также прогнозировать возможный исход заболевания. При этом ТМС обладает более высокой чувствительностью в плане выявления ПБ на ранних сроках от начала заболевания.

Проведено большое число исследований применения лучевых методов в диагностике ПБ. Однако на текущий момент основная задача МРТ при ПБ – исключение вторичного (неопластического либо отогенного) генеза НЛН при атипичном клиническом течении заболевания, а также в случае его рецидивирующего течения. Такие исследования представляются перспективными.

Приведенные клинические примеры иллюстрируют известную информацию о том, что вторичное поражение ЛН возможно и при типичной

клинико-неврологической картине течения ПБ, тем не менее рутинное обследование пациентов с НЛН не всегда включает в себя нейровизуализацию. Описанные клинические наблюдения демонстрируют потенциальную возможность более широкого применения МП-МРТ в диагностике НЛН, что, в свою очередь, может не только указать на факт отсутствия вторичного генеза НЛН, но и позволить использовать метод для прогнозирования исхода ПБ в совокупности с нейрофизиологическими методиками. Применение МП-МРТ также обусловлено необходимостью оценки как периферических отделов ЛН, так и области залегания моторных ядер ЛН на уровне ствола головного мозга с использованием DTI и измерением показателей ФА в области интереса на уровне варолиева моста. Сегодня в большинстве учреждений при рутинном обследовании пациентов с НЛН данные измерения не проводятся, целесообразность их внедрения в практику должна быть оценена в ходе дальнейших исследований.

## Дополнительная информация

**Согласие пациента**

Законные представители каждого из пациентов добровольно подписали информированное согласие на использование данных исследований, полученных в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, в научных и публикационных целях в обезличенной форме.

**Финансирование**

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов**

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

**Участие авторов**

Все авторы внесли существенный вклад в концепцию или дизайн исследования, либо в получение, анализ, интерпретацию данных и написание статьи. 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. Singh A, Deshmukh P. Bell's Palsy: A Review. Cureus. 2022;14(10): e30186. doi: 10.7759/cureus.30186.
2. Zimmermann J, Jesse S, Kassubek J, Pinkhardt E, Ludolph AC. Differential diagnosis of peripheral facial nerve palsy: a retrospective clinical, MRI and CSF-based study. J Neurol. 2019;266(10):2488–2494. doi: 10.1007/s00415-019-09387-w.
3. Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. Acta Otolaryngol Suppl. 2002;(549):4–30.
4. Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y, Doi T, Hato N, Yanagihara N. Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. Ann Intern Med. 1996;124(1 Pt 1):27–30. doi: 10.7326/0003-4819-124-1_part_1-199601010-00005.
5. Greco A, Gallo A, Fusconi M, Marinelli C, Macri GF, de Vincentiis M. Bell's palsy and autoimmunity. Autoimmun Rev. 2012;12(2):323–328. doi: 10.1016/j.autrev.2012.05.008.
6. Kokotis P, Katsavos S. Effects of Wind Chill Factor, Temperature and Other Meteorological Parameters on the Incidence of Bell's Palsy: Results Based on a Retrospective, 7-Year Long, Greek Population Study. Neuroepidemiology. 2015;45(1):44–49. doi: 10.1159/000433542.
7. George E, Richie MB, Glastonbury CM. Facial Nerve Palsy: Clinical Practice and Cognitive Errors. Am J Med. 2020;133(9):1039–1044. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.04.023.
8. Van Haesendonck G, Jorissen C, Lammers M, Ocak I. Guidelines for the initial management of acute facial nerve palsy. B-ENT. 2022;18(1):67–72. doi: 10.5152/B-ENT.2022.21770.
9. Команцев ВН, Помников ВГ. Краткий курс электромиографии для неврологов и врачей общей практики. СПб.: Береста; 2021. 184 с. [Komantsev VN, Pomnikov VG. [Short electromyography course for neurologists and general practitioners]. Saint Petersburg: Beresta; 2021. 184 p.]
10. Олесов ЕЕ, Екушева ЕВ, Иванов АС, Олесова ВН, Заславский РС, Попов АА. Особенности результатов электромиографии мышц челюстно-лицевой области и психологического обследования у лиц стрессогенных профессий. Клиническая стоматология. 2020;3(95):108–112. doi: 10.37988/1811-153X_2020_3_108. [Olesov EE, Ekusheva EV, Ivanov AS, Olesova VN, Zaslavsky RS, Popov AA. [Features of the results of electromyography of muscles of the maxillofacial region and psychological examination in persons of stressed professions]. Clinical Dentistry (Russia). 2020;3(95):108–112. Russian. doi: 10.37988/1811-153X_2020_3_108.]
11. Ассоциация челюстно-лицевых хирургов и хирургов-стоматологов. Клинический протокол медицинской помощи пациентам с нейропатией лицевого нерва. М.; 2014. 39 с. [Association of Maxillofacial Surgeons and Surgeon Dentists. [Clinical protocol of medical service in patients with facial nerve neuropathy]. Moscow; 2014. 39 p.]
12. Савицкая НГ, Супонева НА, Остафийчук АВ, Янкевич ДС. Возможности электромиографии в прогнозировании восстановления при идиопатической нейропатии лицевого нерва. Нервно-мышечные болезни. 2012;(4):36–42. doi: 10.17650/2222-8721-2012-0-4-36-42. [Savitskaya NG, Suponeva NA, Ostafeichuk AV, Yankevich DS. [Èlectroneuromyographic parameters as prognostic criteria in facial nerve palsy outcome]. Neuromuscular Diseases. 2012;(4):36–42. Russian. doi: 10.17650/2222-8721-2012-0-4-36-42.]
13. Andresen NS, Zhu V, Lee A, Sebetka W, Kimura J, Hansen MR, Gantz BJ, Sun DQ. Electrodiagnostic testing in acute facial palsy: Outcomes and comparison of methods. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2020;5(5):928–935. doi: 10.1002/lio2.458.
14. Happe S, Bunten S. Electrical and transcranial magnetic stimulation of the facial nerve: diagnostic relevance in acute isolated facial nerve palsy. Eur Neurol. 2012;68(5):304–309. doi: 10.1159/000341624.
15. Lin HJ, Chen PC, Tsai TT, Hsu SP. Comparison of nerve conduction study and transcranial

magnetic stimulation for early diagnosis and prognosis prediction of idiopathic facial palsy. Neurol Sci. 2021;42(10):4149–4154. doi: 10.1007/s10072-021-05095-4.
16. Климкин АВ, Войтенков ВБ, Скрипченко НВ, Васильева ЮП, авторы; ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», патентообладатель. Способ прогнозирования восстановления функции лицевого нерва при невропатии у детей. Пат. 2695000 Рос. Федерация. Опубл. 18.07.2019. [Klimkin AV, Voytenkov VB, Skripchenko NV, Vasil'eva YuP, inventors; Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, assignee. Method for prediction of facial nerve recovery in neuropathy in children. Russian Federation patent 2695000. 2019 Jul 18.]
17. Guenette JP, Ben-Shlomo N, Jayender J, Seethamraju RT, Kimbrell V, Tran NA, Huang RY, Kim CJ, Kass JI, Corrales CE, Lee TC. MR Imaging of the Extracranial Facial Nerve with the CISS Sequence. AJNR Am J Neuroradiol. 2019;40(11):1954–1959. doi: 10.3174/ajnr.A6261.
18. Lee MK, Choi Y, Jang J, Shin NY, Jung SL, Ahn KJ, Kim BS. Identification of the intraparotid facial nerve on MRI: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2021;31(2):629–639. doi: 10.1007/s00330-020-07222-9.
19. Karaca H, Soydan L, Yildiz S, Toros SZ. Measurement of the depth of facial nerve at the level of stylomastoid foramen using MR imaging in Bell's palsy. Clin Imaging. 2019;58:34–38. doi: 10.1016/j.clinimag.2019.06.008.
20. Kefalidis G, Riga M, Argyropoulou P, Katotomichelakis M, Gouveris C, Prassopoulos P, Danielides V. Is the width of the labyrinthine portion of the fallopian tube implicated in the pathophysiology of Bell's palsy?: a prospective clinical study using computed tomography. Laryngoscope. 2010;120(6):1203–1207. doi: 10.1002/lary.20896.
21. Zhang W, Xu L, Luo T, Wu F, Zhao B, Li X. The etiology of Bell's palsy: a review. J Neurol. 2020;267(7):1896–1905. doi: 10.1007/s00415-019-09282-4.
22. Celik O, Eskiizmir G, Pabuscu Y, Ulkumen B, Toker GT. The role of facial canal diameter in the pathogenesis and grade of Bell's palsy: a study by high resolution computed tomography. Braz J Otorhinolaryngol. 2017;83(3):261–268. doi: 10.1016/j.bjorl.2016.03.016.
23. Celik O, Ulkumen B, Eskiizmir G, Can F, Pabuscu Y, Kamiloglu U, Toker GT, Vidin N. The ratio of facial nerve to facial canal as an indicator of entrapment in Bell's palsy: A study by CT and MRI. Clin Neurol Neurosurg. 2020;198:106109. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106109.
24. Hervochon R, Madelain V, Seiller I, Lahlou G, Nguyen Y, Tankéré F. CT and clinical prognostic factors in Bell's palsy: A study of 56 cases. Clin Otolaryngol. 2019;44(5):861–864. doi: 10.1111/coa.13392.
25. Beger O, Erdoğan O, Kara E, Vayisoğlu Y, Görür K, İsmi O, Gayi S, Hamzaoğlu V, Özalp H, Dağtekin A, Bağdatoğlu C, Öztürk AH, Talas DÜ. Morphometric properties of the facial canal in children: A retrospective computed tomography study. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2019;124:59–67. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.05.039.
26. Dehkharghani S, Lubarsky M, Aiken AH, Kang J, Hudgins PA, Saindane AM. Redefining normal facial nerve enhancement: healthy subject comparison of typical enhancement patterns – unenhanced and contrast-enhanced spin-echo versus 3D inversion recovery-prepared fast spoiled gradient-echo imaging. AJR Am J Roentgenol. 2014;202(5):1108–1113. doi: 10.2214/AJR.13.11659.
27. Gebarski SS, Telian SA, Niparko JK. Enhancement along the normal facial nerve in the facial canal: MR imaging and anatomic correlation. Radiology. 1992;183(2):391–394. doi: 10.1148/radiology.183.2.1561339.
28. Hong HS, Yi BH, Cha JG, Park SJ, Kim DH, Lee HK, Lee JD. Enhancement pattern of the normal facial nerve at 3.0 T temporal MRI. Br J Radiol. 2010;83(986):118–121. doi: 10.1259/bjr/70067143.
29. Al-Noury K, Lotfy A. Normal and pathological findings for the facial nerve on magnetic resonance imaging. Clin Radiol. 2011;66(8):701–707. doi: 10.1016/j.crad.2011.02.012.
30. Chhabda S, Leger DS, Lingam RK. Imaging the facial nerve: A contemporary review of anatomy and pathology. Eur J Radiol. 2020;126:108920. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.108920.
31. Wang Y, Tang W, Chai Y, Zhu W, Li X, Wang Z. Diagnostic value of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in Bell's palsy. Acta Radiol. 2021;62(9):1163–1169. doi: 10.1177/0284185120958414.
32. Ozan Sanhal E, Arslan H. Evaluation of the facial nerve and internal auditory canal cross-sectional areas on three-dimensional fast imaging employing steady-state acquisition magnetic resonance imaging in Bell's palsy. Turk J Med Sci. 2018;48(3):525–530. doi: 10.3906/sag-1707-142.
33. Erdoğan O, Kılıç S, Beger O, Vayısoğlu Y, Kara E, Sağlam E, Hamzaoğlu V, Özalp H, Bağdatoğlu C, Talas DÜ. Evaluation of Bell's palsy in the cerebellopontine angle: An MRI study. Int J Clin Pract. 2021;75(5): e13971. doi: 10.1111/ijcp.13971.
34. Minakata T, Inagaki A, Sekiya S, Murakami S. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of facial nerve swelling in patients with severe Ramsay Hunt syndrome. Auris Nasus Larynx. 2019;46(5):687–695. doi: 10.1016/j.anl.2018.12.015.
35. Choi JW, Lee J, Lee DH, Shin JE, Kim CH. Mastoid effusion on temporal bone MRI in patients with Bell's palsy and Ramsay Hunt syndrome. Sci Rep. 2021;11(1):3127. doi: 10.1038/s41598-021-82984-w.
36. Calistri V, Mancini P, Raz E, Nicastri M, Tinelli E, Russo FY, Fiorelli M, De Seta E, Carpentieri D, De Vincentiis M, Caramia F. fMRI in Bell's Palsy: Cortical Activation is Associated with Clinical Status in the Acute and Recovery Phases. J Neuroimaging. 2021;31(1):90–97. doi: 10.1111/jon.12798.
37. Castellaro M, Moretto M, Baro V, Brigadoi S, Zanoletti E, Anglani M, Denaro L, Dell'Acqua R, Landi A, Causin F, d'Avella D, Bertoldo A. Multishell Diffusion MRI-Based Tractography of the Facial Nerve in Vestibular Schwannoma. AJNR Am J Neuroradiol. 2020;41(8):1480–1486. doi: 10.3174/ajnr.A6706.
38. Wu X, Li M, Zhang Z, Li X, Di M, Song G, Wang X, Li M, Kong F, Liang J. Reliability of Preoperative Prediction of the Location of the Facial Nerve Using Diffusion Tensor Imaging-Fiber Tracking in Vestibular Schwannoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg. 2021;146:351–361.e3. doi: 10.1016/j.wneu.2020.10.136.
39. Xie Y, Zhang Y, Yao Y, Liu D, Chen B, Zhu W. Fractional anisotropy helps to differentiate the optic nerve impairment between neuromyelitis optica spectrum disorders and multiple sclerosis. Eur Radiol. 2022;32(9):6158–6166. doi: 10.1007/s00330-022-08779-3.
40. Chen F, Chen L, Li W, Li L, Xu X, Li W, Le W, Xie W, He H, Li P. Pre-operative declining proportion of fractional anisotropy of trigeminal nerve is correlated with the outcome of micro-vascular decompression surgery. BMC Neurol. 2016;16:106. doi: 10.1186/s12883-016-0620-5.
41. Larvie M, Fischl B. Volumetric and fiber-tracing MRI methods for gray and white matter. Handb Clin Neurol. 2016;135:39–60. doi: 10.1016/B978-0-444-53485-9.00003-9.
42. Mori S, Tournier JD. Introduction to diffusion tensor imaging: And higher order models. 2nd ed. Academic Press; 2014. doi: 10.1016/C2011-0-07607-X.
43. Ceccarelli A, Rocca MA, Falini A, Tortorella P, Pagani E, Rodegher M, Comi G, Scotti G, Filippi M. Normal-appearing white and grey matter damage in MS. A volumetric and diffusion tensor MRI study at 3.0 Tesla. J Neurol. 2007;254(4):513–518. doi: 10.1007/s00415-006-0408-4.

# The potential of electromyography, diagnostic transcranial magnetic stimulation, and multiparametric magnetic resonance imaging in the combinatory assessment of facial nerve disorders: a literature review and clinical case series

N.V. Marchenko[1] • D.Yu. Novokshonov[1] • M.A. Irikova[1] • E.Yu. Shevchenko[1] • D.L. Dubitsky[1] • V.B. Voitenkov[1, 2] • A.V. Alkhazishvili[3] • E.Yu. Skripchenko[1, 4]

Facial neuropathy (FN) is a complex multicausal problem that, with a seemingly obvious clinical picture, might be challenging to diagnose. Up to 5% of FN cases could be caused by neoplastic or otogenic processes, necessitating an interdisciplinary approach to its treatment by various specialties and in some cases a surgical intervention. In addition, in the early stages of FN, it is difficult to predict its outcomes. Therefore, beyond usual neurological exam and widely used electromyography (EMG), other additional diagnostic tools are used to ensure extended diagnosis, including cancer awareness.

In this paper we have analyzed the principles, role and value of computed tomography, magnetic resonance imaging (MRI), diagnostic transcranial magnetic stimulation combined with EMG, and ultrasound assessment with a high-frequency linear transducer in acute FN. We present our own clinical cases of pediatric patients with FN, who were assessed with EMG and multiparametric MRI including diffusion tensor imaging. These cases illustrate both the abnormalities found in the typical course of Bell's palsy, as well as the abnormalities in neoplasm-associated FN that clinically fully mimic the Bell's palsy. Based on the world experience in multiparametric MRI, including the use of extended protocols in the Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, in case of suspected FN, the most important are high-resolution structural submillimeter sequences based on the gradient echo (SSFP) and diffusion tensor imaging (DTI). Measurement and assessment of fractional anisotropy at the motor nuclei of the facial nerves in the pons look promising for further research. The paper is the first to describe a modified combination diagnostic approach to Bell's palsy with the use of diagnostic transcranial magnetic stimulation with round coil, supramaximal stimulation with identification of the motor evoked response threshold (minimal inducer power to register a reproducible evoked motor response of 50-100 mV in amplitude) in the occipito-parietal area of the ipsilateral muscle.

**Key words:** Bell's palsy, facial neuropathy, multiparametric magnetic resonance imaging, transcranial magnetic stimulation, electromyography, facial nerve ultrasonography, diffusion tensor magnetic resonance imaging

**For citation:** Marchenko NV, Novokshonov DYu, Irikova MA, Shevchenko EYu, Dubitsky DL, Voitenkov VB, Alkhazishvili AV, Skripchenko EYu. The potential of electromyography, diagnostic transcranial magnetic stimulation, and multiparametric magnetic resonance imaging in the combinatory assessment of facial nerve disorders: a literature review and clinical case series. Almanac of Clinical Medicine. 2023;51(3):180–191. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-021.

Received 14 April 2023; revised 30 May 2023; accepted 19 July 2023; published online 28 July 2023

**Natalia V. Marchenko** – MD, PhD, Head of Radiology Department[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2684-9980. E-mail: gmv2006@mail.ru

**Dmitry Yu. Novokshonov** – Radiologist, Radiology Department[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8228-518X
✉ Ul. Professora Popova 9, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation.
E-mail: dunov7@yandex.ru

**Mariia A. Irikova** – Junior Research Fellow, Research Department of Functional and Radiological Diagnostic Methods[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8924-5300. E-mail: dr.bedova@yandex.ru

**Elena Yu. Shevchenko** – Radiologist, Radiology Department[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6600-6796. E-mail: e.sheffchenko@gmail.com

**Dmitry L. Dubitsky** – MD, PhD, Head of Computed Tomography Cabinet, Radiologist, Radiology Department[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8277-6050. E-mail: ddl_spb@mail.ru

**Vladislav B. Voitenkov** – MD, PhD, Head of Functional Diagnostics Department[1]; Associate Professor, Chair of Nervous Diseases and Neurorehabilitation, Academy of Postgraduate Education[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0448-7402. E-mail: vlad203@inbox.ru

**Aleksandr V. Alkhazishvili** – MD, PhD, Radiologist, Assistant Professor, Chair of Radiology and Medical Visualization[3]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7250-6786. E-mail: alkhazishvilialex@gmail.com

**Elena Yu. Skripchenko** – MD, PhD, Associate Professor, Head of Scientifical Department of Neuroinfections and Organic Pathology of Nervous System[1]; Professor, Chair of Neonatology with Neurology and Obstetrics and Gynecology Courses, Faculty of Postgraduate and Continuing Professional Education[4]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8789-4750. E-mail: wwave@yandex.ru

**Informed consent statement**

The patients' legal representatives have voluntarily signed their informed consent for the use of anonymized results of the studies obtained in Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases (Saint Petersburg, Russia) for research and publication purposes.

**Conflict of interests**

The authors declare no conflict of interests regarding this publication.

**Authors' contributions**

All the authors have significantly contributed to the study concept/design, or to data collection, analysis and interpretation and to the writing 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.

[1] Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases; ul. professora Popova 9, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

[2] Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies; Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russian Federation

[3] Almazov National Medical Research Centre; ul. Akkuratova 2, Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

[4] St. Petersburg State Pediatric Medical University; ul. Litovskaya 2, Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

Альманах клинической медицины. 2023; 51 (3): 192–199. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-022

Клинические наблюдения

# *CASQ2*: клинико-генетические особенности катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии в трех семьях

Кульбачинская Е.К.[1] • Березницкая В.В.[1]

**Кульбачинская Екатерина Константиновна –** врач детский кардиолог, ассистент кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии факультета дополнительного профессионального образования Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4214-6078
✉ 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2, Российская Федерация. E-mail: katerina.mgmu@mail.ru

**Березницкая Вера Васильевна** – канд. мед. наук, заведующая детским кардиологическим отделением нарушений сердечного ритма Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2119-169X. E-mail: vera@pedklin.ru

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия относится к первичным каналопатиям и в отсутствие лечения характеризуется высоким уровнем летальности. Мутации в гене *CASQ2* в гомозиготной или компаунд-гетерозиготной форме выявляются у 3–5% больных с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией. Мы представляем серию клинических наблюдений больных из трех неродственных семей с мутациями в гене *CASQ2*; три мутации (p.Leu167Pro, p.Asp325GlyfsTer7 и p. Glu259Ter) описаны нами впервые. У всех наших пациентов с мутациями в гене *CASQ2* в гомозиготной или компаунд-гетерозиготной форме отмечалось тяжелое течение заболевания: ранняя манифестация, резистентность к специфической антиаритмической терапии бета-адреноблокаторами, полиморфизм нарушений сердечного ритма (наличие как желудочковых, так и наджелудочковых нарушений ритма), высокий риск развития внезапной сердечной смерти. Сохранение желудочковых нарушений сердечного ритма, несмотря на регулярный прием специфической антиаритмической терапии, отмечено во всех случаях, когда не была выполнена селективная левосторонняя симпатэктомия. Индивидуализированный подход к выбору медикаментозных и оперативных методов лечения был краеугольным камнем в ведении данной группы больных.

**Ключевые слова:** катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, кальсеквестрин, *CASQ2*, аутосомно-рецессивная форма

**Для цитирования:** Кульбачинская ЕК, Березницкая ВВ. CASQ2: клинико-генетические особенности катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии в трех семьях. Альманах клинической медицины. 2023;51(3):192–199. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-022.

Поступила 19.03.2023; доработана 24.07.2023; принята к публикации 25.07.2023; опубликована онлайн 28.07.2023

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

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ) относится к группе каналопатий и характеризуется возникновением двунаправленной или полиморфной желудочковой тахикардии в ответ на адренергическую стимуляцию. Распространенность заболевания точно не установлена и оценивается как 1:10000–1:100000 [1, 2]. Средний возраст манифестации заболевания составляет 12 лет [3, 4]. В настоящее время КПЖТ признана одной из значимых причин внезапной сердечной смерти (ВСС) у детей [4].

С точки зрения молекулярно-генетической причины заболевания предрасположенность к возникновению неустойчивой аритмии возникает вследствие избыточного накопления ионов $Ca2^+$ в цитоплазме кардиомиоцитов [5]. Наиболее частые причины развития заболевания – мутации в генах *RYR2* и *CASQ2* [6, 7].

Ген *CASQ2* кодирует кардиальную изоформу кальсеквестрина, расположенного в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов, так называемого кальсеквестрина-2, который отвечает за связывание ионов $Ca2^+$ в терминальных цистернах саркоплазматического ретикулума, участвует в регуляции высвобождения кальция, связываясь с рианодиновым рецептором [7]. Мутации в гене *CASQ2* приводят к нарушению способности кальсеквестрина-2 связывать ионы $Ca2^+$, способствуя их накоплению в цитоплазме и появлению отсроченных постдеполяризаций. Нарушение заряда на внутренней мембране кардиомиоцита обусловливает проаритмогенное действие.

Мутации в гене *CASQ2* – вторая по частоте причина развития КПЖТ. Они встречаются

в 3–5% случаев и, как правило, ассоциируются с более тяжелым течением заболевания [3, 8]. К клинической манифестации заболевания приводят мутации в гене *CASQ2* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии, что свидетельствует об аутосомно-рецессивном типе наследования. Однако есть публикации, в которых описаны редкие наблюдения клинической манифестации заболевания у больных с мутациями в гене *CASQ2* в гетерозиготном состоянии. Механизмы, приводящие к фенотипическим проявлениям заболевания у больных с мутациями в гене *CASQ2* в гетерозиготном состоянии, многогранны и в ряде случаев связаны с особенностями конформации белка кальсеквестрина-2, когда белок, не способный к димеризации, удаляется из саркоплазматического ретикулума и впоследствии разрушается [3, 8].

В данной серии наблюдений мы проанализировали клинические характеристики и генетические особенности трех семей, где у пациентов с клинической симптоматикой были выявлены мутации в гене *CASQ2*, три из которых прежде не описаны в литературе. У двух пробандов имели место мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии, у одного – в гомозиготном. Целью работы был анализ течения заболевания у больных с КПЖТ с мутациями в гене *CASQ2*, три из которых не описаны в литературе, что будет способствовать своевременной диагностике КПЖТ и улучшению прогноза в этой группе больных.

## Материал и методы

Пациенты с синкопальными состояниями и/или с зарегистрированной нагрузочной полиморфной желудочковой тахикардией были направлены для обследования в НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева. Инструментальные методы исследования включали электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию, холтеровское мониторирование сердечного ритма (ХМ-ЭКГ), тредмил-тест для детей старше 6 лет. Пациентам с клинически установленным диагнозом КПЖТ или при подозрении на наличие данного заболевания было рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования. Такое исследование включало проведение полного экзомного или полного геномного секвенирования пробандам с последующим поиском выявленной мутации методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру у родственников первой линии родства.

В качестве критериев включения в данное наблюдательное исследование (описание серии клинических наблюдений) были выбраны следующие условия:

- наличие установленного согласно текущим клиническим рекомендациям диагноза КПЖТ;
- наличие мутации в гене *CASQ2*.

Проведение исследования одобрено этическим комитетом НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева (протокол № 2 от 17.02.2023). Добровольные согласия на участие в исследовании подписаны законными представителями пациентов.

## Клинические наблюдения

Семья 1

**Клинические данные**

Из анамнеза известно, что у двух братьев (пациент 1 и пациент 2) манифестация заболевания произошла в возрасте 3 лет в виде синкопального состояния во время физической нагрузки. Диагноз установлен на основании данных ХМ-ЭКГ, где была зарегистрирована нагрузочная двунаправленная желудочковая тахикардия (рис. 1).

При рутинном обследовании в обоих случаях были выявлены такие дополнительные признаки, как выраженная брадикардия и атриовентрикулярная диссоциация. После установления диагноза назначена специфическая антиаритмическая терапия атенололом 1 мг/кг/сут, прием препарата был регулярным и контролировался родителями детей. В связи с прогрессирующей брадикардией, с целью поддержания оптимальных доз терапии бета-адреноблокатором пациентам был имплантирован электрокардиостимулятор. Несмотря на регулярный прием антиаритмической терапии (атенолол в дозе не менее 1 мг/кг/сут), синкопальные состояния рецидивировали в обоих случаях с частотой до нескольких раз в год. Принимая во внимание наличие данных состояний,

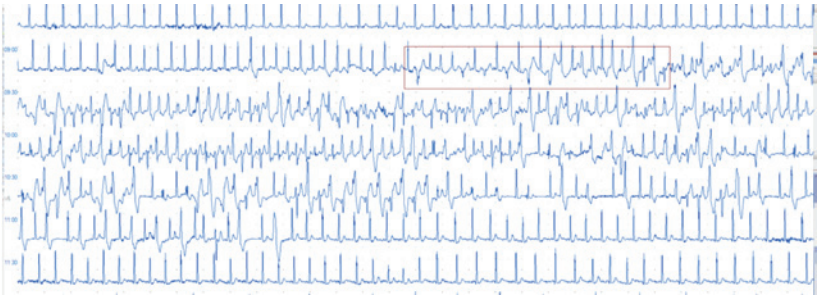

**Рис. 1.** Фрагмент холтеровского мониторирования электрокардиограммы: на фоне синусовой тахикардии с частотой сердечных сокращений 121 уд/мин регистрируется полиморфная желудочковая экстрасистолия, переходящая в полиморфную желудочковую тахикардию (начало эпизода выделено красной рамкой), с последующим развитием двунаправленной желудочковой тахикардии длительностью 6 секунд; затем двунаправленная желудочковая тахикардия купируется и регистрируется желудочковая экстрасистолия по типу бигеминии и восстановление синусового ритма с частотой сердечных сокращений 100 уд/мин

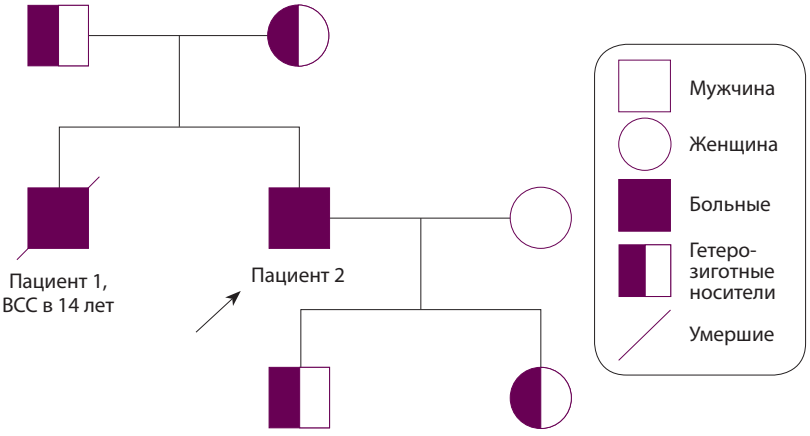


**Рис. 2.** Родословная пациентов 1, 2 (семья 1); ВСС – внезапная сердечная смерть

несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, с целью предотвращения ВСС была настоятельно рекомендована имплантация кардиовертера-дефибриллятора, однако от родителей получен отказ. ВСС произошла у старшего брата (пациент 1) в возрасте 14 лет, перед событием родители отмечали повышенную тревожность и эмоциональную лабильность ребенка.

Суправентрикулярная тахикардия (эктопическая предсердная тахикардия и фибрилляция предсердий) с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 177 уд/мин у пациента 2 была выявлена впервые через 8 лет наблюдения по данным ХМ-ЭКГ. В связи с этим была начата комбинированная антиаритмическая терапия атенололом (1 мг/кг/сут) и препаратом класса IC этацизином (2 мг/кг/сут). После назначения комбинированной антиаритмической терапии в течение 17 лет синкопальные состояния не рецидивировали.

Родители братьев бессимптомны. Дети пациента 2 (мальчик 6 лет и девочка 1 года) также не имеют клинической симптоматики. По данным обследования в условиях стационара, у девочки отмечается единичная наджелудочковая экстрасистолия. Родословная пациентов 1 и 2 представлена на рис. 2.

**Молекулярно-генетические данные**

Пациенту 2 проведено полное геномное секвенирование с последующим выполнением родителям пробанда исследования методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру, в результате которого выявлена компаунд-гетерозиготная форма заболевания. В гене *CASQ2* обнаружен не описанный ранее в литературе вариант p.Leu167Pro (c.500T>C) в гетерозиготном состоянии в экзоне 4 из 11 экзонов, который приводит к аминокислотной замене. Данный вариант выявлен методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру у матери пробанда. В том же гене *CASQ2* у пациента 2 обнаружен не описанный ранее в литературе вариант p.Asp325GlyfsTer7 (c.974_983del) в гетерозиготном состоянии в экзоне 10 из 11 экзонов, который приводит к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона. Данный вариант выявлен при проведении полного экзомного секвенирования у отца пробанда, а также у его детей.

Семья 2

**Клинические данные**

Девочка (пациент 3) была направлена в нашу клинику в возрасте 6 лет в связи с зарегистрированными бессимптомными эпизодами неустойчивой двунаправленной желудочковой тахикардии по данным ХМ-ЭКГ при повышении ЧСС более 160 уд/мин. После установления диагноза с целью первичной профилактики развития жизнеугрожающих нарушений ритма и синкопальных состояний назначена специфическая антиаритмическая терапия – атенолол в дозе 1,3 мг/кг/сут с последующей титрацией дозы до 2 мг/кг/сут. На фоне терапии бета-адреноблокатором по данным ХМ-ЭКГ и тредмил-теста при повышении ЧСС более 130 уд/мин регистрировалась частая полиморфная одиночная и парная желудочковая экстрасистолия, залпы полиморфной желудочковой тахикардии, а также короткие залпы суправентрикулярной (узловой) тахикардии, что послужило основанием для назначения второго антиаритмического препарата – пропафенона – в дозе 7 мг/кг/сут. Несмотря на регулярный прием комбинированной антиаритмической терапии, в возрасте 9 лет развилось синкопальное состояние на фоне эмоционального напряжения (во время выполнения школьного домашнего задания). С целью предотвращения развития ВСС проведено оперативное вмешательство – видеоассистированная торакоскопическая левосторонняя симпатэктомия. В течение двух лет после операции синкопальных состояний не наблюдалось, желудочковые и наджелудочковые нарушения ритма по данным контрольных ХМ-ЭКГ и тредмил-теста не зарегистрированы.

В рамках семейного каскадного скрининга проведено обследование бессимптомных родственников пациентки. У матери и у одного из братьев нарушения ритма не были зарегистрированы по данным ХМ-ЭКГ, в том числе после адекватной физической нагрузки. У младшего из братьев (пациент 4) по данным ХМ-ЭКГ отмечена полиморфная одиночная и парная желудочковая экстрасистолия, а также залпы полиморфной желудочковой тахикардии, в связи с чем был установлен диагноз КПЖТ и начата специфическая антиаритмическая терапия. Родословная пациентов 3 и 4 отображена на рис. 3.

**Молекулярно-генетические данные**

У пациентки 3 по результатам полного экзомного секвенирования выявлена компаунд-гетерозиготная форма заболевания. Обнаружен ранее описанный в литературе

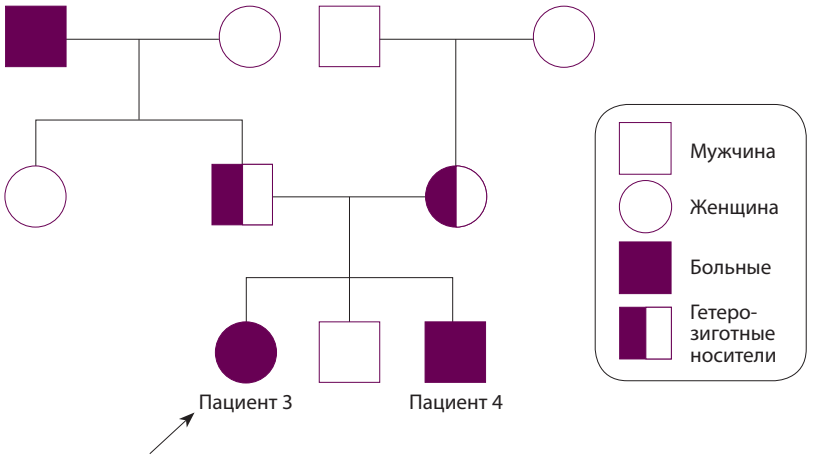


**Рис. 3.** Родословная пациентов 3, 4 (семья 2)

патогенный вариант c.939+5G>C в гетерозиготном состоянии в интроне 9 из 10 интронов гена *CASQ2*, который приводит к аберрантному сплайсингу. Данный вариант выявлен методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру у матери ребенка. В том же гене у пациентки 3 обнаружен ранее описанный в литературе патогенный вариант p.Gly127= (c.381C>T) в гетерозиготном состоянии в экзоне 3 из 11 экзонов гена *CASQ2*, который также приводит к аберрантному сплайсингу. Данный вариант подтвержден методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру у отца ребенка.

Прямое автоматическое секвенирование по Сэнгеру проводилось сибсам пробанда. У ее младшего брата (пациент 4) выявлены две аналогичные мутации. Таким образом, у пациента 4, так же как у пациентки 3, имеет место компаунд-гетерозиготная форма заболевания.

## Семья 3

### Клинические данные

У пациента 5 в возрасте четырех лет впервые развилось синкопальное состояние на фоне физической активности (бег), сопровождавшееся тоническими судорогами и непроизвольным мочеиспусканием. В последующем синкопе рецидивировали с частотой до нескольких раз в месяц и были связаны как физической, так и эмоциональной нагрузкой. По данным ХМ-ЭКГ, в возрасте четырех лет развитию синкопального состояния предшествовала незначительная синусовая тахикардия с ЧСС до 122 уд/мин (на ее фоне регистрировали полиморфную желудочковую экстрасистолию), залпы полиморфной желудочковой тахикардии с ЧСС 231 уд/мин с трансформацией в фибрилляцию желудочков, которая далее вновь переходила в полиморфную желудочковую тахикардию с последующим восстановлением синусового ритма. Диагноз КПЖТ был установлен в возрасте 7 лет ретроспективно и по данным обследования в условиях стационара. Кроме желудочковых нагрузочных нарушений ритма (полиморфной желудочковой экстрасистолии и тахикардии) были выявлены такие признаки, как выраженная синусовая брадикардия, укорочение интервала PQ и эпизоды ускоренного узлового ритма с ЧСС 120 уд/мин. Семейный анамнез отягощен: по линии отца имели место случаи ВСС – дедушка пробанда погиб в возрасте 47 лет, прадедушка – в возрасте 33 лет, двоюродный дедушка – в возрасте 43 лет (рис. 4).

После установления диагноза назначена антиаритмическая терапия атенололом в дозе 1 мг/кг/сут с последующим повышением дозы до 1,7 мг/кг/сут. В связи с наличием эпизодов ускоренного узлового ритма к терапии добавлен пропафенон в дозе 5 мг/кг/сут. На фоне регулярного приема комбинированной антиаритмической терапии синкопальных, предсинкопальных состояний не наблюдалось. Однако в связи с наличием нагрузочной желудочковой экстрасистолии по данным тредмил-теста при плановом обследовании в возрасте 10 лет и принимая во внимание отягощенный семейный анамнез, ребенку проведено оперативное вмешательство – видеоторакоскопическая левосторонняя симпатэктомия. После хирургического лечения синкопальных, предсинкопальных состояний не наблюдалось в течение четырех лет, ребенок продолжает получать комбинированную антиаритмическую терапию с поддержанием терапевтических доз. Общий период наблюдения составил 10 лет.

### Молекулярно-генетические данные

Пациенту 5 проведено полное экзомное секвенирование, обнаружен ранее не описанный в литературе вариант p.Glu259Ter (c.775G>T) в гомо- или гемизиготном состоянии в экзоне 7 из 11 экзонов гена *CASQ2*, который приводит к образованию преждевременного стоп-кодона. Вариант не встречается в базе данных популяционных частот gnomAD и с большой вероятностью приводит к потере соответствующей копии гена.

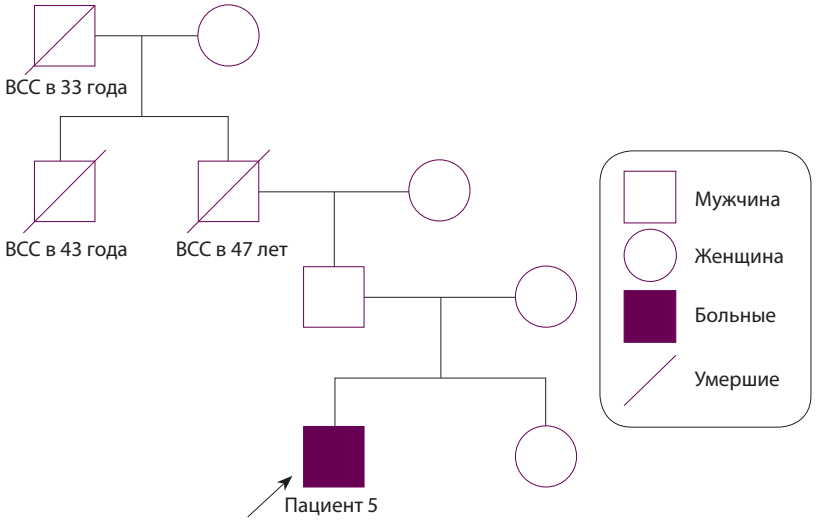


**Рис. 4.** Родословная пациента 5 (семья 3); ВСС – внезапная сердечная смерть

## Результаты

У 5 пациентов с мутациями в гене *CASQ2* в гомозиготной или компаунд-гетерозиготной форме отмечалось тяжелое течение заболевания. Возраст манифестации заболевания (в виде синкопального состояния) варьировал от 3 до 9 лет. При обследовании в условиях стационара у 3 из 5 пациентов отмечались дополнительные электрофизиологические признаки заболевания, такие как синусовая брадикардия по данным ХМ-ЭКГ, укорочение интервала PQ, эпизоды атриовентрикулярной диссоциации. Наблюдался также полиморфизм нарушений сердечного ритма, то есть регистрировались не только желудочковые, но и суправентрикулярные нарушения сердечного ритма, такие как эктопическая предсердная тахикардия, атриовентрикулярная узловая риентри-тахикардия, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий. Наличие аритмогенных событий, несмотря на регулярный прием антиаритмической терапии, отмечалось в 3 из 5 случаев, что свидетельствует о низкой эффективности медикаментозной терапии. У одного пациента имела место ВСС. Длительность наблюдения варьировала от 2 до 26 лет и в среднем составила 11 лет. Клинико-электрофизиологические особенности течения заболевания, а также демографические данные обобщены в таблице.

## Обсуждение

Известно, что мутации в гене *CASQ2* – вторая по распространенности причина развития КПЖТ с долей до 5% от всех случаев [3, 8]. Клинико-генетические данные больных КПЖТ с мутациями в *CASQ2* немногочисленны. В данной серии наблюдений мы описали 5 пациентов из трех неродственных семей с КПЖТ с мутациями в гене *CASQ2*. Гетерозиготные носители были бессимптомны и не имели электрофизиологических признаков заболевания при углубленном обследовании.

Мы показали, что КПЖТ, ассоциированная с мутациями в генах *CASQ2*, отличается крайне тяжелым течением заболевания, что согласуется с данными литературы [3, 7, 9]. Об этом свидетельствует ранняя манифестация заболевания, резистентность к специфической антиаритмической терапии бета-адреноблокаторами, полиморфизм нарушений сердечного ритма (наличие как желудочковых, так и наджелудочковых нарушений), высокий риск

Клинико-демографические данные пациентов

| Показатель | Номер пациента | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Пол | м | м | ж | м | м |
| Возраст манифестации, годы | 3 | 3 | 9 | – | 4 |
| Брадикардия | + | + | – | – | + |
| Укорочение интервала PQ | + | + | – | – | + |
| Атриовентрикулярная диссоциация | + | + | – | – | + |
| Суправентрикулярные нарушения сердечного ритма | ФП, ТП | ЭПТ, ФП | АВУРТ | – | АВУРТ |
| Синкопе | + | + | + | – | + |
| Внезапная остановка кровообращения | + | – | – | – | – |
| Наличие аритмогенных событий несмотря на терапию бета-адреноблокаторами | + | + | + | – | – |
| Внезапная сердечная смерть | + | – | – | – | – |
| Длительность наблюдения, годы | 11 | 26 | 6 | 2 | 10 |

АВУРТ – атриовентрикулярная узловая риентри-тахикардия, ж – женщина, м – мужчина, ТП – трепетание предсердий, ФП – фибрилляция предсердий, ЭПТ – эктопическая предсердная тахикардия

развития ВСС. В данной серии клинических наблюдений желудочковые нарушения ритма сохранялись у всех больных после старта специфической антиаритмической терапии, если не была выполнена селективная левосторонняя симпатэктомия. Низкая эффективность медикаментозной терапии указывает на необходимость развития персонифицированного подхода к лечению указанной группы больных.

В связи с высокими рисками развития жизнеугрожающих состояний и низкой эффективностью терапии бета-адреноблокаторами наличие мутаций в гене *CASQ2* в гомозиготной или компаунд-гетерозиготной форме должно рассматриваться как дополнительный фактор, способствующий принятию решения о проведении оперативного вмешательства – левосторонней симпатэктомии, данные об эффективности которой растут [10–13]. Своевременная имплантация кардиовертера-дефибриллятора способствует снижению риска развития ВСС [14, 15].

В представленной серии случаев у каждого ребенка с периодом наблюдения больше 3 лет помимо желудочковых нарушений ритма имели место эпизоды эктопической суправентрикулярной тахикардии. Ранее было показано, что суправентрикулярные нарушения ритма, такие как атриовентрикулярные реципрокные тахикардии, фокусная предсердная тахикардия, фибрилляция и трепетание предсердий, могут служить триггерами желудочковых нарушений ритма у больных КПЖТ, в том числе полиморфной и двунаправленной желудочковой тахикардией [16]. Полиморфизм нарушений ритма, предположительно, обусловлен изменением электрофизиологических свойств не только кардиомиоцитов желудочков, но и предсердий [17].

Для предотвращения возникновения суправентрикулярных нарушений сердечного ритма, которые в ряде случаев выступали триггером для развития желудочковых нарушений, назначалась комбинированная антиаритмическая терапия. Известно, что комбинированная антиаритмическая терапия применяется с целью контроля не только наджелудочковых, но и желудочковых нарушений сердечного ритма у больных с КПЖТ [18]. Так, в 2017 г. в ходе рандомизированного плацебоконтролируемого клинического исследования P.J. Kannankeril и соавт. показали, что добавление флекаинида к лечению бета-адреноблокаторами статистически значимо снижает риск возникновения нагрузочных желудочковых аритмий у больных с КПЖТ и, следовательно, может способствовать уменьшению риска развития аритмогенных событий [19]. Доказательная база эффективности флекаинида непрерывно растет [20, 21]. Еще один препарат, снижающий возникновение проаритмогенных кальциевых токов в кардиомиоцитах и потенциально эффективный у больных с КПЖТ, – пропафенон [22, 23]. Для того чтобы установить, эффективно ли добавление к терапии препаратов класса IC у больных с мутациями в гене *CASQ2* и целесообразно ли расширение показаний к назначению комбинированной антиаритмической терапии у данной группы больных, необходимо проведение дополнительных исследований.

Вопрос о необходимости назначения специфической антиаритмической терапии бессимптомным родственникам пробанда, носителям гетерозиготной мутации в гене *CASQ2*, пока остается открытым. Согласно данным ряда исследований, носители гетерозиготных мутаций могут развивать характерную клиническую симптоматику и в ряде случаев нуждаются в лечении [3, 8, 9]. При этом спектр нарушений может варьироваться от наличия желудочковых нарушений сердечного ритма по данным тредмил-теста до развития ВСС. Возраст манифестации заболевания так же широко разнится, в связи с чем проведение обследования (тредмил-теста) необходимо при выявлении гетерозиготной мутации в гене *CASQ2* [8]. Вероятной молекулярной основой для наличия клинических проявлений у больных с мутациями в гене *CASQ2* в гетерозиготном состоянии служит нарушение конформации белка кальсеквестрина-2, когда изменение формирования четвертичной структуры белка обусловливает его удаление из саркоплазматического ретикулума [8]. В нашем исследовании родственники больных с подтвержденным наличием гетерозиготных мутаций в гене *CASQ2* были бессимптомны и не имели желудочковых нарушений ритма по данным суточного ХМ-ЭКГ. Вместе с тем высокая концентрация ВСС в семейном анамнезе пациента 5 не позволяет исключить манифестацию заболевания при гетерозиготной мутации в *CASQ2*, хотя установить точную причину смерти не представлялось возможным. Дальнейшее исследование вероятности клинической манифестации заболевания при выявлении мутаций в гене *CASQ2* в гетерозиготном состоянии будет способствовать повышению качества диагностики КПЖТ и улучшению точности прогнозирования рисков развития аритмогенных событий как у больных с КПЖТ, так и у бессимптомных родственников пациентов.

## Заключение

В представленной когорте больных с мутациями в гене *CASQ2* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии имело место тяжелое течение заболевания, что проявлялось ранней манифестацией патологии, полиморфизмом нарушений сердечного ритма и высокой резистентностью к медикаментозной терапии. Контроль суправентрикулярных нарушений ритма с помощью

назначения комбинированной антиаритмической терапии и своевременное проведение оперативного вмешательства, такого как левосторонняя симпатэктомия и у части пациентов имплантация кардиовертера-дефибриллятора, были необходимы для предотвращения развития жизнеугрожающих состояний и улучшения прогноза данной группы больных. Дальнейшие исследования особенностей течения заболевания у больных с КПЖТ, ассоциированной с мутациями в гене *CASQ2*, будут способствовать разработке персонифицированных алгоритмов ведения данной группы пациентов.

## Дополнительная информация

**Финансирование**

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов**

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

**Участие авторов**

Оба автора внесли равный вклад в написание статьи. Оба автора 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. Lahtinen AM, Havulinna AS, Noseworthy PA, Jula A, Karhunen PJ, Perola M, Newton-Cheh C, Salomaa V, Kontula K. Prevalence of arrhythmia-associated gene mutations and risk of sudden cardiac death in the Finnish population. Ann Med. 2013;45(4):328–335. doi: 10.3109/07853890.2013.783995.
2. Broendberg AK, Nielsen JC, Bjerre J, Pedersen LN, Kristensen J, Henriksen FL, Bundgaard H, Jensen HK. Nationwide experience of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia caused by RyR2 mutations. Heart. 2017;103(12):901–909. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310509.
3. Roston TM, Yuchi Z, Kannankeril PJ, Hathaway J, Vinocur JM, Etheridge SP, Potts JE, Maginot KR, Salerno JC, Cohen MI, Hamilton RM, Pflaumer A, Mohammed S, Kimlicka L, Kanter RJ, LaPage MJ, Collins KK, Gebauer RA, Temple JD, Batra AS, Erickson C, Miszczak-Knecht M, Kubuš P, Bar-Cohen Y, Kantoch M, Thomas VC, Hessling G, Anderson C, Young ML, Choi SHJ, Cabrera Ortega M, Lau YR, Johnsrude CL, Fournier A, Van Petegem F, Sanatani S. The clinical and genetic spectrum of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: findings from an international multicentre registry. Europace. 2018;20(3):541–547. doi: 10.1093/europace/euw389.
4. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupoglazoff JM, Klug D, Hayashi M, Takatsuki S, Villain E, Kamblock J, Messali A, Guicheney P, Lunardi J, Leenhardt A. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation. 2009;119(18):2426–2434. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.829267.
5. Priori SG, Chen SR. Inherited dysfunction of sarcoplasmic reticulum Ca2+ handling and arrhythmogenesis. Circ Res. 2011;108(7):871–883. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.226845.
6. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, Sorrentino V, Danieli GA. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation. 2001;103(2):196–200. doi: 10.1161/01.cir.103.2.196.
7. Eldar M, Pras E, Lahat H. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 2002;67:333–337. doi: 10.1101/sqb.2002.67.333.
8. Ng K, Titus EW, Lieve KV, Roston TM, Mazzanti A, Deiter FH, Denjoy I, Ingles J, Till J, Robyns T, Connors SP, Steinberg C, Abrams DJ, Pang B, Scheinman MM, Bos JM, Duffett SA, van der Werf C, Maltret A, Green MS, Rutberg J, Balaji S, Cadrin-Tourigny J, Orland KM, Knight LM, Brateng C, Wu J, Tang AS, Skanes AC, Manlucu J, Healey JS, January CT, Krahn AD, Collins KK, Maginot KR, Fischbach P, Etheridge SP, Eckhardt LL, Hamilton RM, Ackerman MJ, Noguer FRI, Semsarian C, Jura N, Leenhardt A, Gollob MH, Priori SG, Sanatani S, Wilde AAM, Deo RC, Roberts JD. An International Multicenter Evaluation of Inheritance Patterns, Arrhythmic Risks, and Underlying Mechanisms of CASQ2-Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. Circulation. 2020;142(10):932–947. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045723.
9. Kirchhefer U, Wehrmeister D, Postma AV, Pohlentz G, Mormann M, Kucerova D, Müller FU, Schmitz W, Schulze-Bahr E, Wilde AA, Neumann J. The human CASQ2 mutation K206N is associated with hyperglycosylation and altered cellular calcium handling. J Mol Cell Cardiol. 2010;49(1):95–105. doi: 10.1016/j.yjmcc.2010.03.006.
10. Wilde AA, Bhuiyan ZA, Crotti L, Facchini M, De Ferrari GM, Paul T, Ferrandi C, Koolbergen DR, Odero A, Schwartz PJ. Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. N Engl J Med. 2008;358(19):2024–2029. doi: 10.1056/NEJMoa0708006.
11. Coleman MA, Bos JM, Johnson JN, Owen HJ, Deschamps C, Moir C, Ackerman MJ. Videoscopic left cardiac sympathetic denervation for patients with recurrent ventricular fibrillation/malignant ventricular arrhythmia syndromes besides congenital long-QT syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012;5(4):782–788. doi: 10.1161/CIRCEP.112.971754.
12. De Ferrari GM, Dusi V, Spazzolini C, Bos JM, Abrams DJ, Berul CI, Crotti L, Davis AM, Eldar M, Kharlap M, Khoury A, Krahn AD, Leenhardt A, Moir CR, Odero A, Olde Nordkamp L, Paul T, Rosés I Noguer F, Shkolnikova M, Till J, Wilde AA, Ackerman MJ, Schwartz PJ. Clinical Management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: The Role of Left Cardiac Sympathetic Denervation. Circulation. 2015;131(25):2185–2193. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015731.
13. Schwartz PJ, Ackerman MJ. Cardiac sympathetic denervation in the prevention of genetically mediated life-threatening ventricular arrhythmias. Eur Heart J. 2022;43(22):2096–2102. doi: 10.1093/eurheartj/ehac134.
14. Mazzanti A, Kukavica D, Trancuccio A, Memmi M, Bloise R, Gambelli P, Marino M, Ortíz-Genga M, Morini M, Monteforte N, Giordano U, Keegan R, Tomasi L, Anastasakis A, Davis AM, Shimizu W, Blom NA, Santiago DJ, Napolitano C, Monserrat L, Priori SG. Outcomes of Patients With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Treated With β-Blockers. JAMA Cardiol. 2022;7(5):504–512. doi: 10.1001/jamacardio.2022.0219.
15. Peltenburg PJ, Kallas D, Bos JM, Lieve KVV, Franciosi S, Roston TM, Denjoy I, Sorensen KB, Ohno S, Roses-Noguer F, Aiba T, Maltret A, LaPage MJ, Atallah J, Giudicessi JR, Clur SB, Blom NA, Tanck M, Extramiana F, Kato K, Barc J, Borggrefe M, Behr ER, Sarquella-Brugada G, Tfelt-Hansen J, Zorio E, Swan H,

Kammeraad JAE, Krahn AD, Davis A, Sacher F, Schwartz PJ, Roberts JD, Skinner JR, van den Berg MP, Kannankeril PJ, Drago F, Robyns T, Haugaa K, Tavacova T, Semsarian C, Till J, Probst V, Brugada R, Shimizu W, Horie M, Leenhardt A, Ackerman MJ, Sanatani S, van der Werf C, Wilde AAM. An International Multicenter Cohort Study on β-Blockers for the Treatment of Symptomatic Children With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. Circulation. 2022;145(5):333–344. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056018.

16. Березницкая ВВ, Кульбачинская ЕК, Школьникова МА. Особенности клинических проявлений и эффективность антиаритмической терапии у больных с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией. Вестник аритмологии. 2021;28(4):62–69. doi: 10.35336/VA-2021-4-62-69. [Bereznitskaya VV, Kulbachinskaya EK, Shkolnikova MA. [Clinical features and antiarrhythmic therapy in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia]. Journal of Arrhythmology. 2021;28(4):62–69. Russian. doi: 10.35336/VA-2021-4-62-69.]
17. Sumitomo N, Sakurada H, Taniguchi K, Matsumura M, Abe O, Miyashita M, Kanamaru H, Karasawa K, Ayusawa M, Fukamizu S, Nagaoka I, Horie M, Harada K, Hiraoka M. Association of atrial arrhythmia and sinus node dysfunction in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circ J. 2007;71(10):1606–1609. doi: 10.1253/circj.71.1606.
18. Veith M, El-Battrawy I, Roterberg G, Raschwitz L, Lang S, Wolpert C, Schimpf R, Zhou X, Akin I, Borggrefe M. Long-Term Follow-Up of Patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Arrhythmia. J Clin Med. 2020;9(4):903. doi: 10.3390/jcm9040903.
19. Kannankeril PJ, Moore JP, Cerrone M, Priori SG, Kertesz NJ, Ro PS, Batra AS, Kaufman ES, Fairbrother DL, Saarel EV, Etheridge SP, Kanter RJ, Carboni MP, Dzurik MV, Fountain D, Chen H, Ely EW, Roden DM, Knollmann BC. Efficacy of Flecainide in the Treatment of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2017;2(7):759–766. doi: 10.1001/jamacardio.2017.1320.
20. Khoury A, Marai I, Suleiman M, Blich M, Lorber A, Gepstein L, Boulos M. Flecainide therapy suppresses exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with CASQ2-associated catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Heart Rhythm. 2013;10(11):1671–1675. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.08.011.
21. Salvage SC, Huang CL, Fraser JA, Dulhunty AF. How does flecainide impact RyR2 channel function? J Gen Physiol. 2022;154(9):e202213089. doi: 10.1085/jgp.202213089.
22. Marx A, Lange B, Nalenz C, Hoffmann B, Rostock T, Konrad T. A 35-year effective treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with propafenone. HeartRhythm Case Rep. 2018;5(2):74–77. doi: 10.1016/j.hrcr.2018.04.003.
23. Savio-Galimberti E, Knollmann BC. Channel Activity of Cardiac Ryanodine Receptors (RyR2) Determines Potency and Efficacy of Flecainide and R-Propafenone against Arrhythmogenic Calcium Waves in Ventricular Cardiomyocytes. PLoS One. 2015;10(6):e0131179. doi: 10.1371/journal.pone.0131179.

# *CASQ2*: clinical and genetic insights into catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia across three families

E.K. Kulbachinskaya[1] • V.V. Bereznitskaya[1]

Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia is a primary channelopathy with a high mortality rate if left untreated. In 3 to 5% of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients, mutations in the *CASQ2* gene, either in a homozygous or compound heterozygous form, have been identified. In this article, we present a clinical case series of patients from three unrelated families with mutations in the *CASQ2* gene, including three novel mutations (p.Leu167Pro, p.Asp325GlyfsTer7, and p.Glu259Ter). All our patients with homozygous or compound heterozygous *CASQ2* gene mutations experienced a severe disease course, with early manifestations and resistance to specific anti-arrhythmic treatment, including beta-blockers. They exhibited a wide range of heart rhythm abnormalities, both ventricular and supraventricular, and had a high risk of sudden cardiac death. In all cases, ventricular heart arrhythmias persisted despite regular treatment with specific anti-arrhythmic agents, unless selective left-sided sympathectomy had been performed. The management of this patient group emphasized an individualized approach, combining medical and surgical treatment methods tailored to each patient's unique needs and condition.

**Key words:** catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, calsequestrin, *CASQ2*, autosomal-recessive

**For citation:** Kulbachinskaya EK, Bereznitskaya VV. CASQ2: clinical and genetic particulars of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in three families. Almanac of Clinical Medicine. 2023;51(3):192–199. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-022.

Received 19 March 2023; revised 24 July 2023; accepted 25 July 2023; published online 28 July 2023

**Ekaterina K. Kulbachinskaya** – Pediatric Cardiologist, Assistant, Chair of Innovative Pediatrics and Pediatric Surgery, Faculty of Additional Professional Education, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4214-6078 ✉ Ul. Taldomskaya 2, Moscow, 125412, Russian Federation. E-mail: katerina.mgmu@mail.ru

**Vera V. Bereznitskaya** – MD, PhD, Head of Pediatric Cardiology Department, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2119-169X. E-mail: vera@pedklin.ru

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

**Conflict of interests**

The authors declare no conflict of interests.

**Authors' contribution**

Both authors have equally contributed to the manuscript. Both 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 have been appropriately investigated and resolved.

Альманах клинической медицины. 2023; 51 (3): 200–205. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-017

Клинические наблюдения

# Диагностические возможности конусно-лучевой компьютерной томографии при повреждениях шейного отдела позвоночника у детей: описание двух наблюдений

Еренков И.О.[1] • Воронин В.А.[1]

**Еренков Илья Олегович** – канд. мед. наук, врач травматолог-ортопед Поликлиники № 2 (детской)[1];
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4911-6624
✉ 119192, г. Москва, Мичуринский проспект, 19–5, Российская Федерация.
E-mail: erenkov_i@mail.ru

**Воронин Вадим Андреевич** – врач-рентгенолог Поликлиники № 2 (детской)[1];
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0570-9524.
E-mail: vorovada@medgaz.gazprom.ru

[1]МЧУ «Отраслевой клинико-диагностический центр ПАО «Газпром»; 117420, г. Москва, ул. Наметкина, 16–4, Российская Федерация

Метод конусно-лучевой компьютерной томографии по сравнению с мультиспиральной компьютерной томографией имеет преимущества в виде получения снимков более высокого разрешения, в том числе с формированием трехмерного изображения, и в несколько раз меньшей лучевой нагрузки. Длительность сканирования менее 1 минуты и возможность расположения пациента в положении сидя позволили использовать метод в различных областях стоматологии, челюстно-лицевой хирургии, а также в травматологии для оценки характера повреждений костей конечностей.

В статье представлен опыт использования конусно-лучевой компьютерной томографии в качестве единственного метода лучевой диагностики у детей с повреждениями шейного отдела позвоночника. В первом наблюдении приводится пример применения данной методики при первичной диагностике и последующем динамическом контроле восстановления взаимоотношений между первым и вторым шейным позвонком у ребенка 9 лет с ротационным подвывихом атланта. Для уточнения характера повреждений было выполнено сопоставление аксиальных срезов первого и второго шейных позвонков. Во втором наблюдении исследована возможность оценки восстановления костной структуры и взаимоотношений верхних шейных позвонков при изучении сканов, полученных при проведении конусно-лучевой компьютерной томографии у 9-летней пациентки с синдромом Дауна, которой ранее было выполнено оперативное вмешательство по поводу травмы шейного отдела позвоночника.

Анализ изображений конусно-лучевой компьютерной томографии из первого клинического наблюдения свидетельствует о перспективах применения метода при диагностике ротационного подвывиха атланта у детей школьного возраста. Изучение сканов, полученных по результатам обследования из второго клинического наблюдения, выявило недостатки метода конусно-лучевой компьютерной томографии, а именно: 1) отсутствует возможность контролировать неподвижное положение пациента; 2) ограничение программного обеспечения для подавления артефактов от металлоконструкции приводит к выраженной степени размытости и неконтрастности изображений, что значительно затрудняет выявление патологии.

**Ключевые слова:** конусно-лучевая компьютерная томография, дети, шейный отдел позвоночника, повреждение позвоночника, клиническое наблюдение

**Для цитирования:** Еренков ИО, Воронин ВА. Диагностические возможности конусно-лучевой компьютерной томографии при повреждениях шейного отдела позвоночника у детей: описание двух наблюдений. Альманах клинической медицины. 2023;51(3):200–205. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-017.

Поступила 04.03.2023; доработана 15.03.2023; принята к публикации 04.07.2023; опубликована онлайн 13.07.2023

Конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) применяется в различных областях стоматологии, челюстно-лицевой хирургии, а также в травматологии для оценки характера повреждений костей конечностей [1-3]. Благодаря такой характеристике, как отображение различных проекций изучаемого отдела, снимки, получаемые с помощью КЛКТ, обладают большей информативностью, чем таковые при рентгенологическом исследовании. По сравнению с мультиспиральной компьютерной томографией данная технология дает 20-кратно более низкую суммарную лучевую нагрузку и предоставляет возможность провести обследование только обозначенной области за счет эффекта коллимации рентгеновского луча [4, 5]. Специфичность изображений позволяет применять КЛКТ при оценке показателей костной зрелости шейных позвонков [6, 7]. Перспективным,

на наш взгляд, представляется выявление различных повреждений и нарушений взаимоотношений верхних шейных позвонков с помощью данного метода. Ниже дано описание примеров использования КЛКТ как метода лучевой диагностики при оценке характера повреждений шейного отдела позвоночника у 2 детей. Исследования проводились на аппарате Gendex CB-500 (США), характеристики которого позволяют проводить обследование детям начиная с 6-летнего возраста, в положении сидя, продолжительностью от 15 до 35 секунд, с суммарной лучевой нагрузкой от 0,056 до 0,089 мЗв в зависимости от изучаемой области.

## Клиническое наблюдение 1

Пациент В. 9 лет обратился с жалобами на боли и вынужденное положение головы в виде наклона вправо. Из анамнеза, со слов матери, данное состояние возникло на фоне проведенной эндоскопической аденотомии и тимпаноскопии справа около 3 недель назад. На 2-е сутки после проведенного вмешательства, со слов матери, у ребенка появилось вынужденное положение головы в виде наклона вправо и постоянные боли постепенного нарастающего характера по боковой поверхности шеи справа. По данному поводу спустя 7 дней мальчик был консультирован у оперирующего хирурга, который расценил данную ситуацию как допустимые изменения послеоперационного характера. В связи с отсутствием очевидных улучшений мать ребенка приняла решение о необходимости обращения к врачу травматологу-ортопеду. При первичном осмотре ребенка отмечался вынужденный наклон головы вправо до угла в 54°, боли при пальпации по боковой поверхности шеи справа (6–7 баллов по Визуально-аналоговой шкале). Пассивные движения в шейном отделе позвоночника были представлены безболезненным наклоном вперед в пределах 10°, наклоном назад в пределах 3°, наклонами вправо и влево в пределах 5°. Активные движения в шейном отделе позвоночника были представлены в виде безболезненного наклона вперед в пределах 15°, назад в пределах 5–7°, наклонов вправо и влево в пределах 7–10 градусов. Превышение представленных объемов пассивных и активных движений вызывало усиление болей, ротационные движения осуществить не удалось. По остальным отделам костно-мышечной системы отклонения не выявлены. С учетом клинической картины было принято решение выполнить КЛКТ, по результатам которой зафиксировано следующее: ротация атланта вправо вокруг вертикальной оси без передней дислокации. Рентгеновская щель срединного атлантоаксиального сустава не расширена, равна 2,5 мм, что соответствует возрастной норме. Суставные рентгеновские щели латеральных атлантоаксиальных суставов асимметричны: справа 3,1 мм, слева 1,5 мм. Расстояние между медиальными краями боковых масс атланта и зубом аксиса: справа – 2,4 мм, слева – 8,9 мм (рис. 1). Определяется боковое смещение атланта влево: нижняя суставная поверхность левой боковой массы атланта смещена на 4,5 мм влево относительно суставной поверхности аксиса.

Для уточнения характера выявленных изменений в ручном режиме с помощью программы Adobe Photoshop© выполнено наложение аксиальных срезов 1-го и 2-го шейных позвонков, полученных по отдельности, с созданием единого изображения с возможностью комплексной оценки взаимоотношений изучаемых сегментов (рис. 2). При анализе смоделированного изображения обнаружено, что ротация атланта составляет 35° вправо (рис. 3). Суставные поверхности латерального атлантоаксиального сустава справа совпадают, а слева –суставная поверхность атланта смещена кпереди, что соответствует ротационному подвывиху типа II по классификации J.W. Fielding и R.J. Hawkins [8].

Было принято решение провести лечение в амбулаторных условиях, осуществляя устранение подвывиха с помощью бандажа для жесткой фиксации шейного отдела позвоночника, в виде постоянного ношения сроком

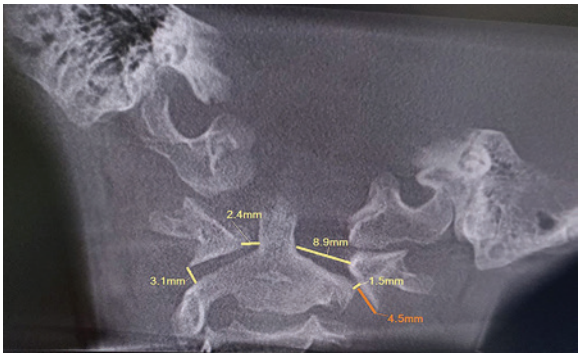


**Рис. 1.** Конусно-лучевая компьютерная томография краниовертебральной области, фронтальный срез на уровне зубовидного отростка С2 позвонка. Методика измерения соотношений в латеральных атланто-аксиальных суставах

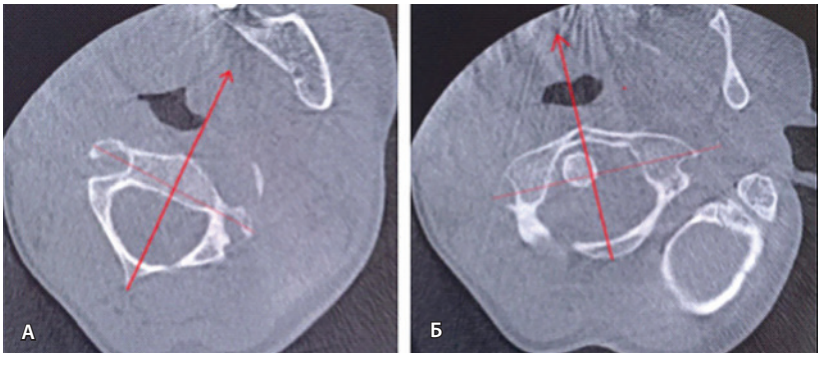


**Рис. 2.** Конусно-лучевая компьютерная томография краниовертебральной области. Аксиальные срезы на уровне аксиса (**А**) и на уровне атланта (**Б**). Стрелками обозначены передне-задние оси позвонков

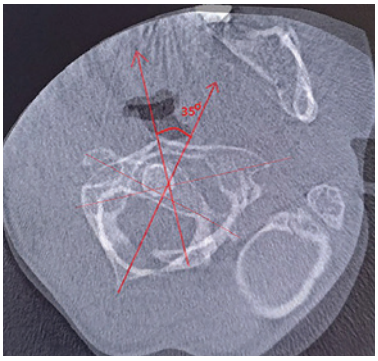

**Рис. 3.** Наложение изображений А и Б, представленных на рис. 2. Определение угла ротации атланта

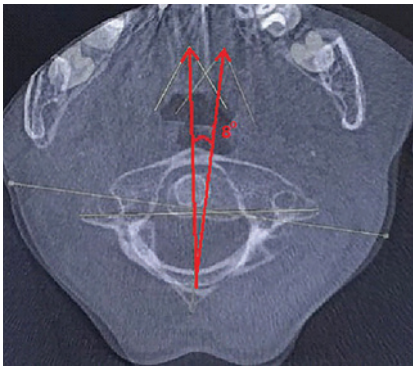

**Рис. 4.** Наложение изображений атланта и аксиса в аксиальной плоскости на контрольном исследовании после лечения

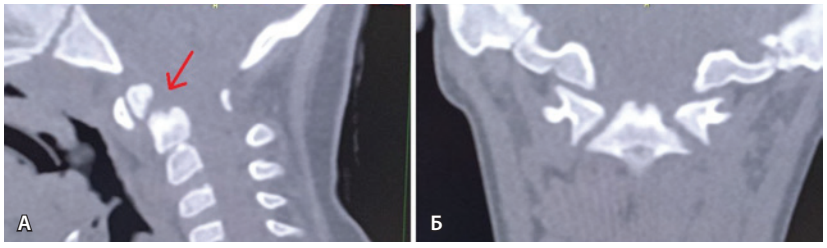


**Рис. 5.** Компьютерная томография шейного отдела позвоночника, сагиттальный срез (**А**), фронтальный срез на уровне зубовидного отростка С2 позвонка (**Б**). Стрелкой обозначено место перелома зубовидного отростка С2 позвонка

на 7 дней. Кроме этого, был проведен курс лечебной гимнастики под контролем врача по лечебной физической культуре. По данным контрольного исследования КЛКТ, выполненной через 7 дней, отмечалась положительная динамика в виде уменьшения угла ротации атланта до 8° и восстановления конгруэнтности суставных поверхностей латерального атлантоаксиального сустава слева (рис. 4).

При профилактическом осмотре через 8 месяцев ортопедической патологии у пациента не выявлено.

## Клиническое наблюдение 2

Пациентка Е. 9 лет обратилась на прием с жалобами на ограничение поворотов головой. Со слов матери, в мае 2018 г. ребенку проводилось оперативное лечение по поводу травмы шейного отдела позвоночника. Медицинские заключения не были предоставлены. При осмотре ребенок с синдромом Дауна. Голова по средней линии, пальпация области шейного отдела позвоночника безболезненна, объем пассивных и активных наклонов головы соответствовал нормативным значениям. При этом амплитуда пассивных и активных ротационных движений в шейном отделе позвоночника составила 15° и 20° в каждую сторону соответственно. При последующем ортопедическом осмотре было выявлено нарушение осанки по типу «сутулая спина» по Штаффелю. По данным анализа представленного диска с результатами ранее проведенной мультиспиральной компьютерной томографии шейного отдела позвоночника (дата исследования – май 2018 г.) был выявлен перелом зубовидного отростка С2 позвонка типа 1 по классификации L.D. Anderson и R.T. D'Alonzo, со смещением верхушки зубовидного отростка кпереди [9]. Плоскость перелома зубовидного отростка аксиса косая, края отломков неровные, нечеткие, диастаз между отломками неравномерный (рис. 5).

Для оценки ситуации в динамике была проведена КЛКТ, на которой на фоне динамической нерезкости (ребенок был неусидчив) и артефактов от металлоконструкции было отмечено следующее: суставные рентгеновские щели в латеральных атлантоаксиальных суставах: справа – не прослеживается, слева – неравномерно сужена до 0,4 мм в наиболее узком месте (рис. 6). Рентгеновская щель срединного атлантоаксиального сустава в сагиттальной плоскости не прослеживается (рис. 7А), в парасагиттальной плоскости – прослеживается, неравномерная (рис. 7Б). Зубовидный отросток С2 позвонка визуализируется в виде 2 фрагментов, дистальный из которых вместе с передней дужкой С1 позвонка представлен в виде не полностью слитного костного образования. Проксимальный фрагмент, лоцирующийся в проекции верхушки зубовидного отростка С2 позвонка, представлен в виде свободно лежащего отломка с неравномерно склерозированным контуром в проекции диастаза (см. рис. 7). Данная рентгенологическая картина соответствует состоянию после оперативного лечения по поводу травмы шейного отдела позвоночника со стабилизацией металлоостеосинтезом С1–С2 позвонков. Неправильно сросшийся перелом зубовидного отростка С2 позвонка. Частичный анкилоз срединного атлантоаксиального сустава и полный анкилоз правого латерального атлантоаксиального сустава.

**Рис. 6.** Конусно-лучевая компьютерная томография краниовертебральной области, фронтальный срез на уровне зубовидного отростка С2 позвонка

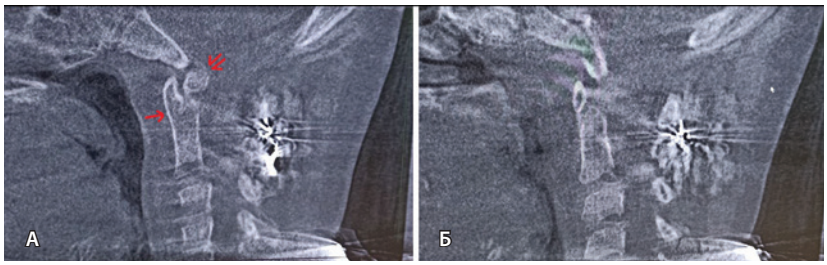


**Рис. 7.** Конусно-лучевая компьютерная томография краниовертебральной области, сагиттальный срез (**А**), парасагиттальный срез (**Б**). Стрелкой отмечено место анкилоза срединного атлантоаксиального сустава. Двойной стрелкой обозначен свободно лежащий апикальный костный фрагмент зубовидного отростка аксиса

Была рекомендована консультация врача-нейрохирурга для решения вопроса о необходимости проведения оперативного лечения и его объеме. В последующем пациентка к врачу-травматологу повторно не обращалась. По телефону (звонок был сделан через 1,5 месяца после первичного осмотра) мать ребенка сообщила, что визит к врачу-нейрохирургу еще не планировали.

## Обсуждение

Ротационный подвывих атланта относится к редким повреждениям у детей. Описание случаев развития данного состояния как осложнения при хирургических вмешательствах по поводу различных оториноларингологических заболеваний, по данным научной литературы, носит единичный характер [10, 11]. Мультиспиральная компьютерная томография считается более объективной, чем традиционное рентгенографическое исследование, для подтверждения диагноза ротационного подвывиха атланта методами лучевой диагностики. Метод КЛКТ, который обладает высокой информативностью при оценке костных структур, с возможностью формирования трехмерного изображения, проведения обследования в положении сидя, в условиях меньшей лучевой нагрузки, был применен нами в обоих клинических наблюдениях в альтернативном формате. Несмотря на имеющиеся преимущества, данная методика обладает рядом противопоказаний, среди которых выраженный болевой синдром, гиперкинезы, состояния, не позволяющие длительно находиться в одной позе неподвижно, клаустрофобия, детский возраст до 5 лет [12]. Указанные причины ограничивают возможность применения КЛКТ при ургентных состояниях. Сведения об использовании данного метода при атлантоаксиальных нарушениях у детей нам встретились лишь в одной работе. Было описано клиническое наблюдение интраоперационного применения данной методики после выполнения трансоральной закрытой репозиции у 15-летней девочки, у которой ротационный подвывих атланта был выявлен спустя 4 недели после проведенной хирургической коррекции деформации нижней челюсти [13]. По данным литературы, при ротационном подвывихе атланта предлагаются различные методики как консервативного лечения, так и оперативных вмешательств, так или иначе основанные на тактических подходах, указанных J.W. Fielding и соавт. [14]. Предпринятая нами тактика лечения соответствовала разработанной концепции для выявленного типа нарушения.

Полученные нами сканы КЛКТ пациентки из второго клинического наблюдения продемонстрировали еще ряд недостатков этого метода – невозможность контроля неподвижного положения (обусловлено сопутствующими проявлениями у ребенка с синдромом Дауна) в сочетании с формированием искажения из-за артефактов от металлических элементов приводит к размытости, ограничению контрастности изображений, что затрудняет оценку патологии. При выполнении мультиспиральной компьютерной томографии имеется возможность применять программное обеспечение для подавления артефактов от металлоконструкции, что улучшает получаемые изображения и повышает достоверность лучевой диагностики. В литературе представлены сведения об использовании КЛКТ у детей с синдромом Дауна только как метода диагностики при планировании ортодонтических манипуляций и определении объема и характера оперативных вмешательств в челюстно-лицевой области [15, 16]. В этой связи, вероятно, во втором клиническом наблюдении с учетом анамнеза пациентки следовало изначально проводить мультиспиральную компьютерную томографию.

## Заключение

Среди вариантов применения КЛКТ отсутствует возможность использования данной методики при первичной оценке и динамическом контроле повреждений в шейном отделе позвоночника у детей. Преимущественно это связано с наличием определенных недостатков метода, а именно с зависимостью качества получаемых изображений от контроля неподвижности в момент исследования, локального статуса пациента, присутствия артефактов от металлических элементов и ряда других. Тем не менее были предприняты 2 попытки применения КЛКТ в качестве единственного метода лучевой диагностики у детей с повреждениями шейного отдела позвоночника. В первом наблюдении, используя данную методику, по результатам проведенного обследования

мы смогли определить тип ротационного подвывиха атланта в соответствии с общепринятой классификацией и после проведенного лечения подтвердить восстановление взаимоотношений между первым и вторым шейными позвонками. При этом ограничения проекционных возможностей, характерные для КЛКТ, были устранены за счет наложения аксиальных срезов, осуществленных вручную, с использованием графического редактора. Во втором наблюдении проведена диагностическая оценка восстановления костной структуры и взаимоотношений верхних шейных позвонков у ребенка с синдромом Дауна после оперативного лечения перелома второго шейного позвонка. Интерпретация полученных сканов при проведении КЛКТ, выполненной в условиях динамической нерезкости и присутствия артефактов от металлоконструкции, вызвала затруднение при анализе выявленных изменений, что создало предпосылки для рассмотрения мультиспиральной компьютерной томографии как приоритетного метода лучевой диагностики у подобных пациентов. Мы полагаем, что использование метода КЛКТ имеет перспективы при диагностике ротационного подвывиха атланта у детей.

## Дополнительная информация

**Согласие пациента**

Законные представители пациентов добровольно подписали информированные согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме, диагностических изображений и фотографий в журнале «Альманах клинической медицины».

**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.О. Еренков – анализ литературы, написание и редактирование текста; В.А. Воронин – формирование концепции публикации, поиск литературы по теме, интерпретация и описание диагностических исследований, написание текста. Оба автора 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. Булычева ЕА, Мамедов АА, Дыбов АМ, Ищенко ТА, Локтионов АА. Протокол анализа конусно-лучевой компьютерной томографии у больных с краниомандибулярной дисфункцией. Стоматология. 2020;99(6):94–100. doi: 10.17116/stomat20209906194. [Bulycheva EA, Mamedov AA, Dybov AM, Ishchenko TA, Loktionov AA. [Protocol of cone beam computed tomography analysis for patients with craniomandibular dysfunction]. Stomatologiya [Stomatology]. 2020;99(6):94–100. Russian. doi: 10.17116/stomat20209906194.]
2. Павлова ОЮ, Серова НС. Конусно-лучевая компьютерная томография в диагностике повреждений лицевого скелета. Стоматология. 2016;95(6):64–66. doi: 10.17116/stomat201695664-66. [Pavlova Olu, Serova NS. [Cone beam CT in diagnostics of facial trauma]. Stomatologiya [Stomatology]. 2016;95(6):64–66. Russian. doi: 10.17116/stomat201695664-66.]
3. Krayem M, Weber Lensing C, Fornander L. Cone-beam computed tomography for primary investigation of wrist trauma provides a new map of fractures of carpal bones. J Hand Surg Eur Vol. 2021;46(6):621–625. doi: 10.1177/17531934211001730.
4. Nardi C, Talamonti C, Pallotta S, Saletti P, Calistri L, Cordopatri C, Colagrande S. Head and neck effective dose and quantitative assessment of image quality: a study to compare cone beam CT and multislice spiral CT. Dentomaxillofac Radiol. 2017;46(7):20170030. doi: 10.1259/dmfr.20170030.
5. Johnson C, Martin-Carreras T, Rabinowitz D. Pediatric interventional radiology and dose-reduction techniques. Semin Ultrasound CT MR. 2014;35(4):409–414. doi: 10.1053/j.sult.2014.05.007.
6. Byun BR, Kim YI, Yamaguchi T, Maki K, Son WS. Quantitative assessment of cervical vertebral maturation using cone beam computed tomography in Korean girls. Comput Math Methods Med. 2015;2015:405912. doi: 10.1155/2015/405912.
7. Echevarría-Sánchez G, Arriola-Guillén LE, Malpartida-Carrillo V, Tinedo-López PL, Palti-Menendez R, Guerrero ME. Reliability of cephalograms derived of cone beam computed tomography versus lateral cephalograms to estimate cervical vertebrae maturity in a Peruvian population: A retrospective study. Int Orthod. 2020;18(2):258–265. doi: 10.1016/j.ortho.2020.01.001.
8. Yin QS, Wang JH. Current Trends in Management of Atlantoaxial Dislocation. Orthop Surg. 2015;7(3):189–199. doi: 10.1111/os.12196.
9. Anderson LD, D'Alonzo RT. Fractures of the odontoid process of the axis. J Bone Joint Surg Am. 1974;56(8):1663–1674.
10. Kim SY, Choi JW, Choi BY, Koo JW. Atlantoaxial rotary subluxation after tympanoplasty. Otol Neurotol. 2011;32(7):1108–1110. doi: 10.1097/MAO.0b013e3182267ed4.
11. Eadie PA, Moran R, Fogarty EE, Edwards GE. Rotatory atlantoaxial subluxation following pharyngoplasty. Br J Plast Surg. 1989;42(6):722–723. doi: 10.1016/0007-1226(89)90089-1.
12. Sarment D, editor. Cone Beam Computed Tomography: Oral and Maxillofacial Diagnosis and Applications. Wiley-Blackwell; 2013. 304 p.
13. Maes H, Janssen A, De Muynck S, Vantomme N. Intraoperative Use of Cone-Beam Computed Tomography in the Treatment of Atlantoaxial Rotatory Subluxation. World Neurosurg. 2020;140:76–78. doi: 10.1016/j.wneu.2020.05.024.
14. Mazzola CA, Christie C, Snee IA, Iqbal H. Atlantoaxial subluxation in the pediatric patient: Case series and literature review. J Neurosci Neurol Disord. 2020;4:069–074. doi: 10.29328/journal.jnnd.1001037.
15. Limeres Posse J, Abeleira Pazos MT, Fernández Casado M, Outumuro Rial M, Diz Dios P, Diniz-Freitas M. Safe zones of the maxillary alveolar

bone in Down syndrome for orthodontic miniscrew placement assessed with cone-beam computed tomography. Sci Rep. 2019;9(1):12996. doi: 10.1038/s41598-019-49345-0.

16. Diniz-Freitas M, Seoane-Romero J, Fernández-Varela M, Abeleira MT, Diz P, Cadarso-Suárez C, Guler I, Limeres J.Cone Beam Computed Tomography evaluation of palatal bone thickness for miniscrew placement in Down's syndrome. Arch Oral Biol. 2015;60(9):1333–1339. doi: 10.1016/j.archoralbio.2015.06.013.

# The diagnostic potential of cone beam computed tomography for cervical spine injuries in children: a review of two reports

I.O. Erenkov[1] • V.A. Voronin[1]

Compared to multiaxial computed tomography, the cone beam computed tomography has its benefits in terms of higher resolution imaging, including the construction of a 3D image, and in terms of several fold lower radiation exposure. The duration of scanning of less than 1 minute and the possibility to place a patient in the sitting position allow for the use of this method in various fields of stomatology, maxillofacial surgery, as well as in traumatology for the assessment of limb injuries.

The paper presents our experience with the cone beam computed tomography as a single method for radiation diagnostics in children with cervical spine injuries. The first case is an example of the use of this method for primary diagnosis and subsequent follow-up of the restoration of the atlantoaxial position in a 9-year old child with rotatory subluxation of the atlant. To clarify the type of the injury, we combined and compared the axial planes of the 1st and 2nd cervical vertebrae. In the second case, we explored the possibility to assess the restoration of the bone structure and mutual position of the upper cervical vertebrae with the images obtained by cone beam computed tomography in a 9-year old girl with the Down's syndrome, who had been operated due to a cervical spine injury.

The analysis of the cone beam computed tomography images from the first clinical case delineates the prospects of the method in the diagnostics of the atlant rotation subluxation in school-age children. Evaluation of the images obtained during the examination of the second clinical case has identified some disadvantages of the cone beam computed tomography, namely: 1) there is no way to control the fixed patient position, 2) limitations of the software to suppress artifacts arising from the metal construction, which leads to advanced image blurring and flatness, significantly hindering the identification of abnormalities.

**Key words:** cone beam computed tomography, children, cervical spine, spinal injury, case reports

**For citation:** Erenkov IO, Voronin VA. The diagnostic potential of cone beam computed tomography for cervical spine injuries in children: a review of two reports. Almanac of Clinical Medicine. 2023;51(3):200–205. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-017.

Received 4 March 2023; revised 15 March 2023; accepted 4 July 2023; published online 13 July 2023

**Il'ya O. Erenkov** – MD, PhD, Trauma Orthopaedist, Child Out-Patient Clinic No. 2[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4911-6624 ✉ Michurinskiy prospekt 19/5, Moscow, 119192, Russian Federation. E-mail: erenkov_i@mail.ru

**Vadim A. Voronin** – Radiologist, Child Out-Patient Clinic No. 2[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0570-9524. E-mail: vorovada@medgaz.gazprom.ru

**Informed consent statement**

The patients' legal representatives have voluntarily signed their informed consents to the publication of personal medical information in an anonymized form, diagnostic images and photos in the Almanac of Clinical Medicine journal.

**Conflict of interests**

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

**Authors' contributions**

I.O. Erenkov, literature analysis, text writing and editing; V.A. Voronin, the paper concept, literature search, interpretation and description of the diagnostic studies, text writing. Both 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] Branch Clinic and Diagnostic Center of Public Joint Stock Company Gazprom,; ul. Nametkina 16–4, Moscow, 117420, 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