

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)

*SECHENOV
MEDICAL JOURNAL*

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

Том/Volume 14
№ 1, 2023

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ТУТОРИАЛ ПО СТАТИСТИКЕ:

Базовые аспекты мета-анализа.
Часть 1

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ:

Пищевое поведение
и полиморфизм гена
рецептора лептина
у пациентов
с сахарным диабетом

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ:

Мальформация Киари
в сочетании с окклюзионной
гидроцефалией

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Sechenovskii vestnik



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Цели и задачи

К основным целям журнала относятся представление актуальных научных достижений российских и зарубежных ученых в области медико-биологических наук, фундаментальной и клинической медицины, увеличение значимости и авторитета российской медицинской науки за счет повышения качества научных публикаций.

Научно-практический медицинский журнал «Сеченовский вестник» публикует статьи по актуальным вопросам медико-биологических наук, клинической медицины. Издание предназначено для профессионалов в области здравоохранения.

Главный редактор

П.В. Глыбочко – д-р мед. наук, проф., академик РАН, ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

Заместитель главного редактора

Д.В. Бутнару – канд. мед. наук, доц., проректор по международной деятельности Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 15758889100

Научные редакторы

Е.О. Люсина – канд. мед. наук, научный редактор Издательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7640-638X>, Scopus Author ID: 57188628665

М.Ю. Надинская – канд. мед. наук, доц., руководитель Издательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

Ответственный секретарь

С.С. Кардашева – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>, Scopus Author ID: 57212196771

Редакционный совет

• **Е. Айкава** – канд. мед. наук, доц. медицинской школы Гарвардского университета (Бостон, США); <https://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 • **Г.Б. Белякович** – д-р мед. наук, проф. Нишского университета (Ниш, Сербия); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 • **Э. Грандоне** – д-р мед. наук, проф. госпиталя Casa Sollievo della Sofferenza (Сан-Джованни-Ротондо, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 • **С. Петанидис** – канд. мед. наук, науч. сотрудник Университета имени Аристотеля в Салониках (Салоники, Греция); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 • **Д. Риццо** – MD, профессор, Университет Рома Тор Вергата, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, Центральная поликлиника Тор Вергата (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 • **Х.Э. Санер** – д-р мед. наук, проф. Бернского университета (Берн, Швейцария); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800 • **А.А. Свистунов** – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, первый проректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 55578030700 • **А. Спаллоне** – д-р мед. наук, проф., директор отделения клинических нейронаук нейробиологического центра Латинского университета (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516 • **В. Яковлевич** – д-р мед. наук, проф., декан факультета медицинских наук Университета г. Крагуевац (Крагуевац, Сербия); <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>, Scopus Author ID: 56425747600

Редакционная коллегия

• **В.Б. Аникин** – канд. мед. наук, проф. The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания); Scopus Author ID: 7005592092 • **О.Б. Блюсс** – канд. физ.-мат. наук, науч. сотрудник Лондонского университета королевы Марии (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 • **С.Б. Болевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологии человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>, Scopus Author ID: 6603144931 • **А.А. Заикин** – канд. физ.-мат. наук, проф. системной медицины Университетского колледжа Лондона (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 • **А.В. Зорькина** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. амбулаторно-поликлинической терапии Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева (Саранск, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-1122-9532>, Scopus Author ID: 6508247780 • **В.Т. Ивашкин** – д-р мед. наук, проф., академик РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 • **А.М. Казарян** – д-р мед. наук, проф. Университета Осло (Осло, Норвегия); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 • **А.Д. Макашария** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216 • **Д. Макфарланд** – доц., Автономный Мадридский университет (Мадрид, Испания); <https://orcid.org/0000-0003-3994-4570>, Scopus Author ID: 57203783886 • **Л. Мastroardi** – руководитель отделения нейрохирургии, больница Сан-Филиппо Нери (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0003-0105-5786>, Scopus Author ID: 56228961100 • **Д.Б. Мунблит** – канд. мед. наук, проф. Imperial College London (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 • **Д.А. Напалков** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 • **Ч.С. Павлов** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, руководитель Центра доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 • **С.В. Пирожков** – д-р мед. наук, проф. каф. патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 • **И.В. Решетов** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 • **М.И. Сечкаева** – д-р мед. наук, проф., директор Института персонализированной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 243242526600 • **А.Н. Стрижаков** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 • **А.А. Суфианов** – д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, главный врач Федерального центра нейрохирургии (Тюмень, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 • **Г.Т. Сухих** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 • **А.С. Шершевер** – д-р мед. наук, проф. Свердловского областного онкологического диспансера (Екатеринбург, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

История издания журнала: издается с 2010 г.

Периодичность: выходит 4 раза в год.

Префикс DOI: 10.47093

Свидетельство о регистрации средства массовой информации: ПИ № ФС77-78884 от 28 августа 2020 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Условия распространения материалов: контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

Учредитель, издатель, редакция: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Телефон редакции: +7 (905) 517-27-99

Сайт: <https://www.sechenovmedj.com/jour>

E-mail: vestnik@sechenov.ru

Выход в свет: 30.03.2023

Копирайт: © Сеченовский вестник, 2023

Индексирование: журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК, и библиографическую базу данных РИНЦ.

Журнал представлен в Федеральной электронной медицинской библиотеке: <http://www.femb.ru>

Подписной индекс: в каталоге агентства «Пресса России» – 29124

Цена: свободная

Заведующая редакцией: А.В. Седова

Редакторы-корректоры: И.С. Пигулевская, Л.А. Зелксон

Верстка: О.А. Юнина

Отпечатано: ООО «Издательство "Триада"»

Адрес: пр-т Чайковского, 9, оф. 514, г. Тверь, 170034, Россия

Формат 60×90%.

Печать офсетная. Тираж 1000 экз.

SECHENOV MEDICAL JOURNAL

SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

SECHENOV
UNIVERSITY
LIFE SCIENCES

Focus and Scope

The Sechenov Medical Journal is committed to presenting important scientific achievements in the field of biomedical sciences, fundamental and clinical medicine, increasing the authority of the Russian medical science by improving the quality of scientific publications.

The academic and clinical Sechenov Medical Journal publishes articles related to the issues of medical and biological sciences, clinical medicine. The information contained in Sechenov Medical Journal is intended for healthcare professionals only.

Editor-in-Chief

Peter V. Glybochko – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Rector of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

Deputy Editor-in-Chief

Denis V. Butnaru – MD, PhD, Associate Professor, Vice-rector (International Affairs), Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 15758889100

Scientific Editors

Ekaterina O. Liusina – MD, PhD, Scientific Editor of Publishing Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7640-638X>, Scopus Author ID: 57188628665

Maria Yu. Nadinskaia – MD, PhD, Associate Professor, Head of Publishing Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

Executive Secretary

Svetlana S. Kardasheva – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>, Scopus Author ID: 57212196771

Editorial Council

• **Elena Aikawa** – MD, PhD, Associate Professor of Medicine Harvard Medical School (Boston, USA); <https://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 • **Goran B. Bjelaković** – MD, DMSc, Professor, University of Nis (Nis, Serbia); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 • **Elvira Grandone** – MD, PhD, Professor, Hospital Casa Sollievo della Sofferenza (San Giovanni Rotondo, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 • **Savvas Petanidis** – PhD, Research Assistant, Aristotle University of Thessaloniki (Thessaloniki, Greece); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 • **Giuseppe Rizzo** – MD, Professor and Chairman, University of Rome Tor Vergata, Department of Obstetrics and Gynecology, Fondazione Policlinico Tor Vergata (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 • **Hugo E. Saner** – MD, DMSc, Professor, University of Bern (Bern, Switzerland); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800 • **Andrey A. Svistunov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of RAS, First Vice-rector, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 55578030700 • **Aldo Spallone** – MD, PhD, Professor of Neurosurgery, Department Director, Neurological Centre of Latium NCL (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516 • **Vladimir Jakovljevic** – MD, PhD, DMSc, Professor, Dean of the Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac (Serbia); <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>, Scopus Author ID: 56425747600

Editorial Board

• **Vladimir B. Anikin** – MD, PhD, Professor of Thoracic Surgery and Consultant Thoracic Surgeon, The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, Harefield Hospital (London, UK); Scopus Author ID: 7005592092 • **Oleg B. Blyuss** – PhD, Research Associate, Queen Mary University of London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 • **Sergey B. Bolevich** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>, Scopus Author ID: 6603144931 • **Alexey A. Zaikin** – PhD, Professor of Systems Medicine and Applied Mathematics, University College London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 • **Angelina V. Zor'kina** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Department of Outpatient Polyclinic Therapy, National Research Mordovia State University (Saransk, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 • **Airazat M. Kazaryan** – MD, PhD, Professor of Surgery, Oslo University Hospital (Oslo, Norway); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 • **Alexander D. Makatsariya** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-3994-4570>, Scopus Author ID: 57203783686 • **L. Mastronardi** – Head of the Division of Neurosurgery, San Filippo Neri Hospital (Roma, Italy); <https://orcid.org/0000-0003-0105-5786>, Scopus Author ID: 56228961100 • **Daniel B. Munblit** – MD, MSc, PhD, Honorary Senior Lecturer, Imperial College London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 • **Dmitrii A. Napalkov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Faculty Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 • **Chavdar S. Pavlov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Therapy Department, Head of Center for Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 • **Sergey V. Pirozhkov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 • **Igor V. Reshetov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 • **Marina I. Sekacheva** – MD, PhD, DMSc, Professor, Director of the Institute of Personalized Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600 • **Alexander N. Strizhakov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 • **Albert A. Sufianov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding member of RAS, Head of Federal Center of Neurosurgery (Tyumen, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 • **Gennadiy T. Sukhikh** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 • **Alexander S. Shershever** – MD, PhD, DMSc, Professor, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary (Yekaterinburg, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

Founded: the journal has been published since 2010.

Frequency: quarterly

DOI Prefix: 10.47093

Mass Media Registration Certificate: PI No FS77-78884 as of 28 August 2020 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

Distribution: content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License

Founder, Publisher, Editorial Office: Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991

Editorial office phone number: +7 (905) 517-27-99

Website: <https://www.sechenovmedj.com/jour>

E-mail: vestnik@sechenov.ru

Published: 30.03.2023

Copyright: © Sechenov Medical Journal, 2023

Indexation: the Journal is included in the index of periodical publications recommended by the State Commission for Academic Degrees and Titles, and in the Russian Science Citation Index database

The Journal is available in the Federal Electronic Medical Library: <http://www.femb.ru>

Subscription index in the Russian Press Agency catalog – 29124.

Price: flexible

Managing Editor: Alla V. Sedova

Editors-proofreaders: Irina S. Pigulevskaya, Lev A. Zelexon

Page layout: Olga A. Yunina

Printed by Publishing House Triada, Ltd

Address: 9, office 514, Tchaikovsky ave., Tver, 170034, Russia
Format 60×90%. Off set print. Print run 1000 copies.

СОДЕРЖАНИЕ

РУКОВОДСТВО ПО БИМЕДИЦИНСКОЙ СТАТИСТИКЕ

БАЗОВЫЕ АСПЕКТЫ МЕТА-АНАЛИЗА. ЧАСТЬ 1
*А.Ю. Суворов, И.В. Латушкина, К.А. Гуляева,
Н.М. Буланов, М.Ю. Надинская, А.А. Заикин*

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ И АЛЛЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЛЕПТИНА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА: ОДНОЦЕНТРОВОЕ ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

*Д.Ш. Авзалетдинова, О.В. Кочетова, А.З. Булгакова,
Т.В. Моругова*

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВНЕЛЕГОЧНЫХ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫХ ФАКТОРОВ НА КОНТРОЛЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

*Л.В. Трибунцева, А.В. Будневский, Г.Г. Прозорова,
О.Н. Чопоров, С.А. Кожневникова, И.А. Олышева*

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

СЕГМЕНТАЦИЯ ПОЧЕЧНЫХ СТРУКТУР ПО ИЗОБРАЖЕНИЯМ КОНТРАСТНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ С ПОМОЩЬЮ СВЕРТОЧНОЙ НЕЙРОННОЙ СЕТИ

*И.М. Черненкокий, М.М. Черненкокий, Д.Н. Фиев,
Е.С. Сирота*

НЕЙРОХИРУРГИЯ

ОДНОМОМЕНТНОЕ ДВУХЭТАПНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ МАЛЬФОРМАЦИИ КИАРИ И ОККЛЮЗИОННОЙ ГИДРОЦЕФАЛИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Д.Д. Коситов, Х.Д. Рахмонов, Р.Н. Бердиев,
Ш.А. Турдибоев, М.В. Давлатов, У.Х. Рахмонов*

CONTENT

BIOMEDICAL STATISTICS TUTORIAL

- 4 BASIC ASPECTS OF META-ANALYSIS. PART 1
*Alexander Yu. Suvorov, Irina V. Latushkina,
Kseniya A. Gulyaeva, Nikolay M. Bulanov,
Maria Yu. Nadinskaia, Alexey A. Zaikin*

INTERNAL DISEASES

- 15 EATING BEHAVIOR AND ALLELIC VARIANTS OF THE LEPTIN RECEPTOR GENE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: SINGLE CENTER CROSS-SECTIONAL STUDY
*Diana S. Avzaletdinova, Olga V. Kochetova,
Alfiya Z. Bulgakova, Tatiana V. Morugova*
- 27 THE ROLE OF EXTRAPULMONARY PERSONALIZED FACTORS IN ASTHMA CONTROL
*Ludmila V. Tribuntceva, Andrey V. Budnevsky,
Galina G. Prozorova, Oleg N. Choporov,
Svetlana A. Kozhevnikova, Irina A. Olysheva*

INTERDISCIPLINARY PROBLEMS

- 39 SEGMENTATION OF RENAL STRUCTURES BASED ON CONTRAST COMPUTED TOMOGRAPHY SCANS USING A CONVOLUTIONAL NEURAL NETWORK
*Ivan M. Chernenkiy, Michail M. Chernenkiy,
Dmitry N. Fiev, Evgeny S. Sirota*

NEUROSURGERY

- 50 SIMULTANEOUS TWO-STAGE SURGICAL TREATMENT FOR CHIARI MALFORMATION ASSOCIATION WITH OCCLUSIVE HYDROCEPHALUS: A CLINICAL CASE
*Dilovar D. Kositov, Khurshed J. Rahmonov,
Rustam N. Berdiev, Sherali A. Turdiboev,
Manuchehr V. Davlatov, Umed Kh. Rahmonov*



Basic aspects of meta-analysis. Part 1

Alexander Yu. Suvorov, Irina V. Latushkina✉, Kseniya A. Gulyaeva, Nikolay M. Bulanov,
Maria Yu. Nadinskaia, Alexey A. Zaikin

*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia*

Abstract

Meta-analysis is one of the concepts of scientific methodology, and is a frequent but optional component of systematic reviews of empirical research. It joins the results of several scientific studies and tests one or more interrelated scientific hypotheses using quantitative (statistical) methods. This analysis can either use primary data from the original studies or published (secondary) results of studies dealing with the same problem. Meta-analysis is used to obtain an estimate of the magnitude of an unknown effect, and compare the results of different studies, identifying patterns or other relationships in them, as well as possible sources of disagreement. Meta-analyses are the highest level of credibility within evidence-based medicine (EBM), so meta-analysis results are considered as the most reliable source of evidence. Understanding all the procedures of a meta-analysis will allow researchers to analyze the results of such studies correctly, as well as formulate tasks when conducting meta-analyses on their own. In this article the reader will be introduced to key concepts such as weighted effects, heterogeneity, the different types of statistical models used, and how to work with some of the types of plots produced in meta-analyses.

Keywords: effect size; fixed effects model; random effects model; heterogeneity; sensitivity analysis; randomized controlled trial; cohort study

MeSH terms:

META-ANALYSIS AS TOPIC

For citation: Suvorov A.Yu., Latushkina I.V., Gulyaeva K.A., Bulanov N.M., Nadinskaia M.Yu., Zaikin A.A. Basic aspects of meta-analysis. Part 1. *Sechenov Medical Journal*. 2023; 14(1): 4–14. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.1.4-14>

CONTACT INFORMATION:

Irina V. Latushkina, junior researcher, Centre for Analysis of Complex Systems, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (916) 126-12-85

E-mail: latushkina_i_v@staff.sechenov.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. This article was supported by the Academic leadership program Priority 2030 proposed by Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Received: 22.12.2022

Accepted: 09.02.2023

Date of publication: 30.03.2023

УДК [616.98:578.834.1]-092

Базовые аспекты мета-анализа. Часть 1

А.Ю. Суворов, И.В. Латушкина✉, К.А. Гуляева, Н.М. Буланов, М.Ю. Надинская,
А.А. Заикин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Мета-анализ – одно из понятий научной методологии. Он является частым, но не обязательным компонентом систематического обзора эмпирических исследований. Для проведения мета-анализа объединяются результаты нескольких научных исследований и осуществляется проверка одной или нескольких взаимосвязанных научных гипотез при помощи количественных (статистических) методов. Для такого анализа можно использовать либо первичные данные оригинальных исследований, либо обобщенные опубликованные (вторичные) результаты исследований, посвященные одной проблеме. Мета-анализ используется для получения оценки величины неизвестного эффекта, а также для сравнения результатов различных исследований, выявляет в них закономерности или другие взаимосвязи, а также возможные источники разногласий. Мета-анализы занимают высшую ступень достоверности в концепции доказательной медицины, поэтому их результаты считаются самым надежным источником доказательств. Понимание всех этапов проведения мета-анализа позволит научным сотрудникам грамотно анализировать результаты таких исследований, а также формулировать задачи при самостоятельном проведении мета-анализов. В настоящей статье читатель познакомится с такими ключевыми понятиями мета-анализа, как взвешенные эффекты, гетерогенность, различные типы используемых статистических моделей, а также научится работать с некоторыми видами графиков, получаемых в мета-анализах.

Ключевые слова: размер эффекта; модель с фиксированными эффектами; модель со случайными эффектами; гетерогенность; анализ чувствительности; рандомизированное контролируемое исследование; когортное исследование

Рубрики MeSH:

МЕТА-АНАЛИЗ КАК ТЕМА

Для цитирования: Суворов А.Ю., Латушкина И.В., Гуляева К.А., Буланов Н.М., Надинская М.Ю., Заикин А.А. Базовые аспекты мета-анализа. Часть 1. Сеченовский вестник. 2023; 14(1): 4–14. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.1.4-14>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Латушкина Ирина Викторовна, младший научный сотрудник Центра анализа сложных систем ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (916) 126-12-85

Е-mail: latushkina_i_v@staff.sechenov.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Статья подготовлена при поддержке программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Поступила: 22.12.2022

Принята: 09.02.2023

Дата печати: 30.03.2023

List of abbreviations

CI – confidence interval

NRT – non-randomized trial

RCT – randomized controlled trial

Many original studies have similar research objectives but often the research teams, patients, research protocol and time intervals are different. The results of such studies can be diverse and contradictory, which hampers clinical decision-making. Evidence-based medicine has led to the development of tools for combining the results of numerous studies that may differ in certain areas [1]. We get (a) invaluable data whose effect can be traced in any groups (or, conversely, only in specific ones) (b) information about the variability of the effect when testing hypotheses in different populations. Many similar studies are replications of one large experiment, and, accordingly, a larger number of replications increases the power and the degree of confidence in the results.

There are several basic tools to evaluate the combined results of the similar studies:

- **Systematic reviews.** Systematic reviews include all studies to be found that meet certain strict inclusion criteria. The inclusion criteria are designed to meet the set of standards required for planning and conducting research, as well as standard operating procedures and results (for example, studies on arterial hypertension, assessing blood pressure according to cardiology international guidelines;

studies of specific surgery, conducted on the international association guidelines).

- **Meta-analyses.** Meta-analysis not only summarizes the results of the set of studies, but also quantifies them. In fact, we need to know not only that the drug/ intervention has an effect, but also to assess its effect size and the range of its variability.

In this review, we will mention the basic aspects of conducting meta-analyses and tell you what to do after searching the literature and doing most of the work for a systematic review.

**INCLUDING STUDIES IN META-ANALYSIS
PRISMA guidelines**

A detailed description of the criteria and the process of literary search is not the subject of this review, but it is important to note that any creation of a systematic review consists of a set of items. These items are combined into a standard scheme called the PRISMA flow diagram (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), by the name of the relevant recommendations [2] (Fig. 1).

In reality, meta-analysis begins after the inclusion is completed and the studies from which the data extraction will be performed are available.

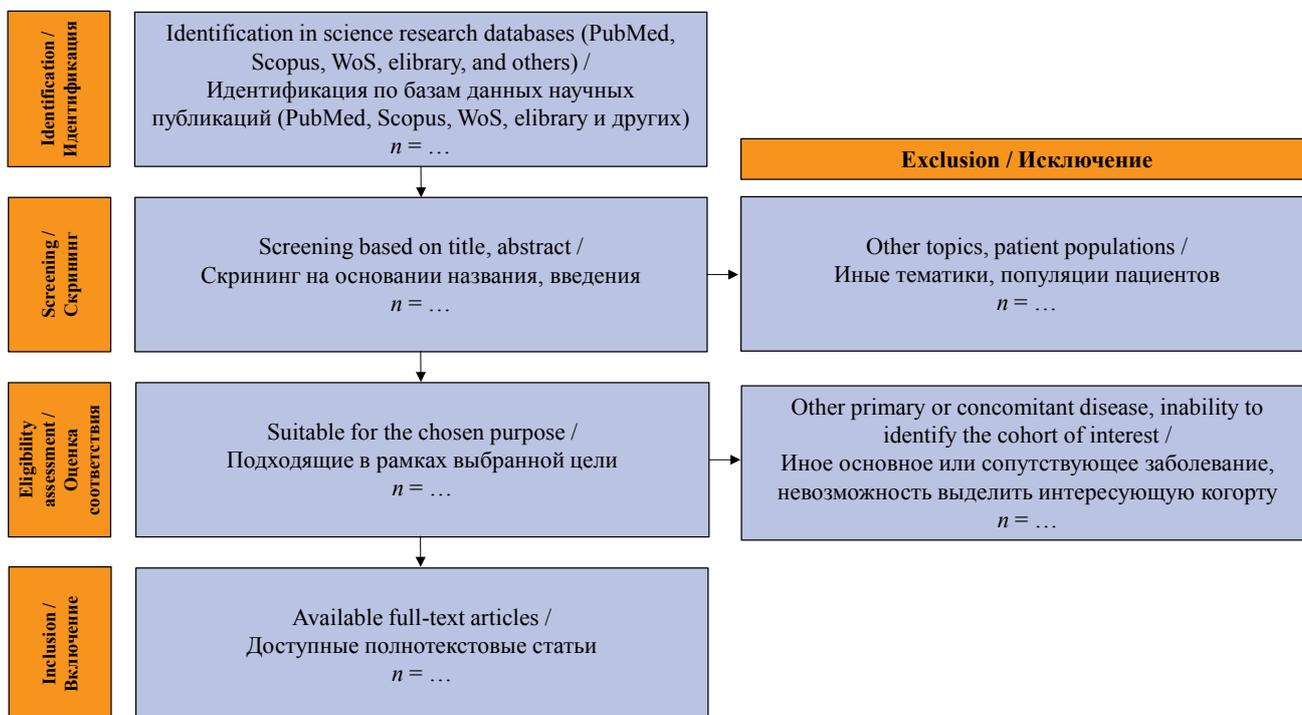


FIG. 1. PRISMA flow diagram template, adapted from M.J. Page et al. [2]

РИС. 1. Шаблон потоковой диаграммы PRISMA, адаптирована из M.J. Page и соавт. [2]

The main guidelines for the initial and further steps of practical interest to the reader are:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions¹ – this guide is posted online and describes in detail almost all literary search issues, meta-analysis, basic skills in mathematical statistics required for such work;
- PRISMA guidelines, which we discussed above [2].

These guidelines will help to maintain high standards of writing systematic reviews and reduce the number of possible errors and inaccuracies that may complicate the continuation of the work. Meta-analyses are widely used by drug companies, as well as other commercial entities, and therefore observance of guidelines standards is very carefully checked by reviewers both when reviewing and when publishing articles. Strict observance of regulation and guidelines is the key to a successful publication.

EVALUATION OF POTENTIAL BIASES IN PUBLICATIONS

After all suitable publications have been collected for inclusion in a systematic review or meta-analysis,

it is necessary to evaluate them in terms of potential biases.

Unfortunately, there are many sources of potential bias, so special tools have been developed to allow researchers to conduct a potential evaluation of publications. Such tools are called risk of bias plots.

These plots can be built for studies with different design types, primarily for randomized controlled trials (RCT) (Fig. 2) and non-randomized trials (NRT) [3, 4] (Fig. 3). The plots below are called “traffic lights”. The basic idea is that researchers conducting a meta-analysis with the inclusion of RCTs (Fig. 2) review each study separately and assess the risks associated with the following five domains:

- randomization;
- deviations from intended interventions;
- missing data;
- measurement of outcome;
- selection of reported results.

The assessed risk is “high”, “some concerns” and “low”.

If NRTs are included in the meta-analysis, we assess the risks associated with the following seven domains:

Risk of bias domains / Домены риска смещений

	D1 / Д1	D2 / Д2	D3 / Д3	D4 / Д4	D5 / Д5	Overall / Общая оценка
Study 1 / Исследование 1	+	+	+	+	+	+
Study 2 / Исследование 2	X	X	+	+	-	+
Study 3 / Исследование 3	+	-	-	X	+	-
Study 4 / Исследование 4	+	+	X	+	-	X
Study 5 / Исследование 5	-	+	-	+	+	-

Judgement / Оценка риска

X high / высокий - some concerns / средний + low / низкий

FIG. 2. Traffic light plot for randomized controlled trials, adapted from L.A. McGuinness et al. [5]

РИС. 2. Диаграмма светофор для рандомизированных контролируемых исследований, адаптирована из L.A. McGuinness и соавт. [5]

Note: risk of bias associated with the domains: D1 – randomization; D2 – deviations from intended interventions; D3 – missing data; D4 – measurement of outcome; D5 – selection of reported results.

Примечание: риск смещения, ассоциированный с доменами: Д1 – рандомизацией; Д2 – вмешательством; Д3 – пропущенными данными; Д4 – оценкой конечной точки; Д5 – представлением результатов.

¹ Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from <https://training.cochrane.org/handbook/current>

Risk of bias domains / Домены риска смещений

	D1 / Д1	D2 / Д2	D3 / Д3	D4 / Д4	D5 / Д5	D6 / Д6	D7 / Д7	Overall / Общая оценка
Study 1 / Исследование 1	!	+	!	!	+	+	X	!
Study 2 / Исследование 2	X	X	+	+	-	+	-	X
Study 3 / Исследование 3	+	+	X	!	-	+	!	+
Study 4 / Исследование 4	!	!	+	!	!	!	!	!
Study 5 / Исследование 5	!	-	+	+	+	+	!	-

Judgement / Оценка риска

! critical / очень высокий X serious / высокий - moderate / умеренный + low / низкий

FIG. 3. Traffic light plot for cohort studies, adapted from L.A. McGuinness et al. [5]

РИС. 3. Диаграмма светофор для когортных исследований, адаптирована из L.A. McGuinness и соавт. [5]

Note: risk of bias associated with the domains: D1 – confounding; D2 – selection of participants; D3 – classification of interventions; D4 – deviations from intended interventions; D5 – missing data; D6 – measurement of outcome; D7 – selection of reported results.

Примечание: риск смещения, ассоциированный с доменами: Д1 – конфаундинг (влияние вмешивающихся факторов); Д2 – отбором и включением пациентов; Д3 – вмешательством; Д4 – расхождением с протоколом; Д5 – пропущенными данными; Д6 – оценкой конечной точки; Д7 – представлением результатов.

- confounding;
- selection of participants;
- classification of interventions;
- deviations from intended interventions;
- missing data;
- measurement of outcome;
- selection of reported results.

The assessed risk is interpreted as “critical”, “serious”, “moderate” and “low”.

Specified tools enable critical approaches to the results obtained in the meta-analysis and consider studies with a high risk of bias as less reliable. A detailed description of the capabilities of this tool is provided on a specialized website².

EFFECT SIZE IN META-ANALYSIS

The results of studies combined in a meta-analysis are measured by an identical endpoint. This measurement is an effect that has been achieved, or *an observed effect* (abbreviated as θ or θ_k for each of the k studies). The definitions of the effect, effect size and effect size measuring are described in our publication on statistical hypotheses testing [6].

There are two main concepts that allow us to describe and measure the effect of several studies. Both

concepts relate to certain statistical models, with fixed and random effects, respectively.

Fixed (common) effects model

This is a model in which the studies included in the meta-analysis are very similar to each other in terms of design, number of patients, methodology, evaluation of results and other items, and their results or effects $\theta_{1,2,3,\dots,k}$ are considered a single sample from one general population of all possible similar studies.

The probability distribution of such a population has an expected value (the mean weighted by the probabilities of possible values), which represents a certain *true effect size* $\hat{\theta}$. Each study is a part of the population, and several studies randomly taken from such distribution (meta-analysis) is an ordinary sample, respectively.

The observed effect of each study k will differ from the true one by the error:

$$\hat{\theta} = \theta_k + \epsilon_k.$$

We believe that among several studies, the studies with the smallest sample error ϵ are the most accurate (Fig. 4).

² <https://www.riskofbias.info/> (access date 01.11.2022).

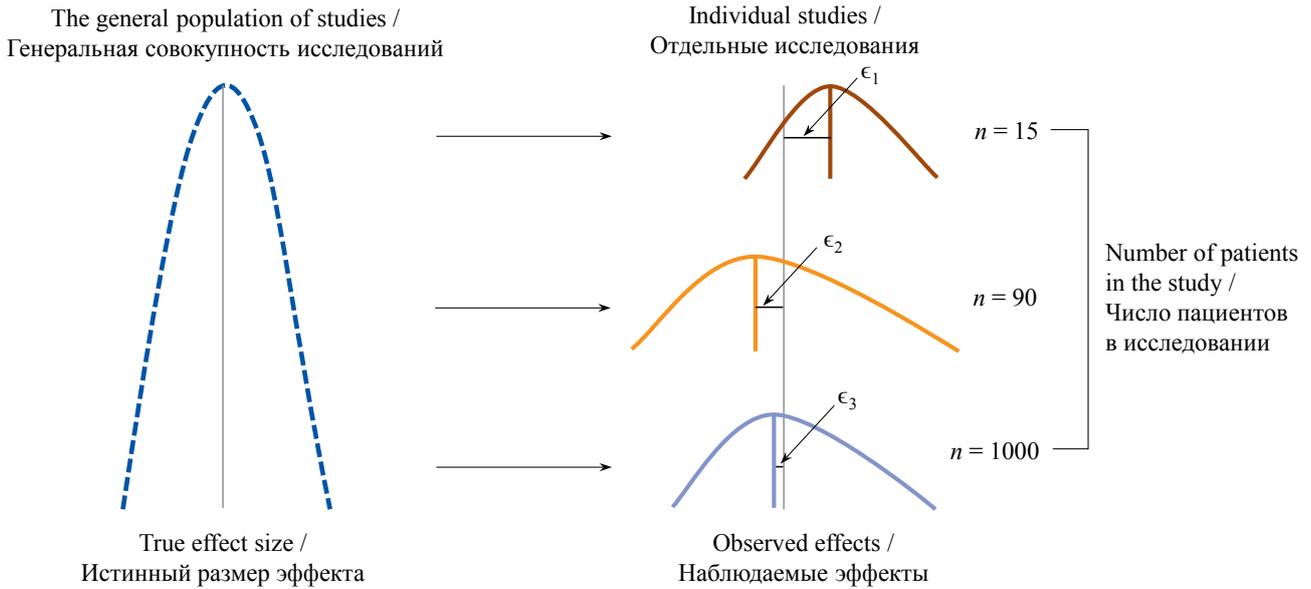


FIG. 4. Schematic representation of true and observed effects in studies using a fixed effects model
РИС. 4. Схематичное представление истинного и наблюдаемых эффектов в исследованиях при использовании модели с фиксированными эффектами

Note: ϵ_k – sampling error; grey line – true effect size; colored straight lines – observed effects.
 Примечание: ϵ_k – величина выборочной ошибки; серая линия – истинный размер эффекта; цветные прямые линии – наблюдаемые эффекты.

A sample from several studies $\{1,2,3,\dots,k\}$ must have some central tendency or expected value indicating the true effect size. Thus, using the definition of expected value as a mean weighted, we get:

$$\hat{\theta} = \frac{w_1\theta_1 + w_2\theta_2 + w_3\theta_3 + \dots + w_k\theta_k}{w_1 + w_2 + w_3 + \dots + w_k},$$

where

- $\hat{\theta}$ – weighted effect size for k studies resulting from meta-analysis;
- θ_k – the observed effect of the study k;
- w_k – study weight k.

However, it is still unclear how to achieve the weight of each study. We know that the observed effect obtained in study k is a point estimate. Study k includes a certain set of patients, n. The standard error is a measure of the variability of the effect θ_k and is calculated as:

$$s_k = \frac{\sigma_k}{\sqrt{n}},$$

where

- σ – the standard deviation of the effect θ_k in the study k;
- n – number of patients in the study k.

In a fixed effects model, the inverse variance method is one of the ways to calculate weights:

$$w_k = \frac{1}{s_k^2},$$

where

- s_k^2 – the square of the standard error of the effect θ_k in the study k;
- w_k – weight of the study k.

Thus, in a model with fixed effects, the weight of any study is inversely related to the inverse effect error in the study and directly related to the number of patients included in the study. The model implies that only the number of patients can affect the weight of the study.

This concept seems to be overly simplified, because in the real world, there are a huge number of different factors apart from the sample size.

Random effects model

If we combine different designs (RCTs, cohorts, etc.) in a meta-analysis studies conducted in different periods of time, in different countries, in hospitals with different standards of medical care, with intervention protocols according to different clinical guidelines, we will need a model that will take into account not only differences in sample size, but also the above-mentioned factors.

In this type of model, the effect for each study included in the meta-analysis is a sample from its own set of effect sizes and differs from the expected value of its own set by the ϵ_k (Fig. 5).

If we included k studies in the meta-analysis, there are k samples from k different general populations. At the same time, k populations have their own distribution with the expected value represented by

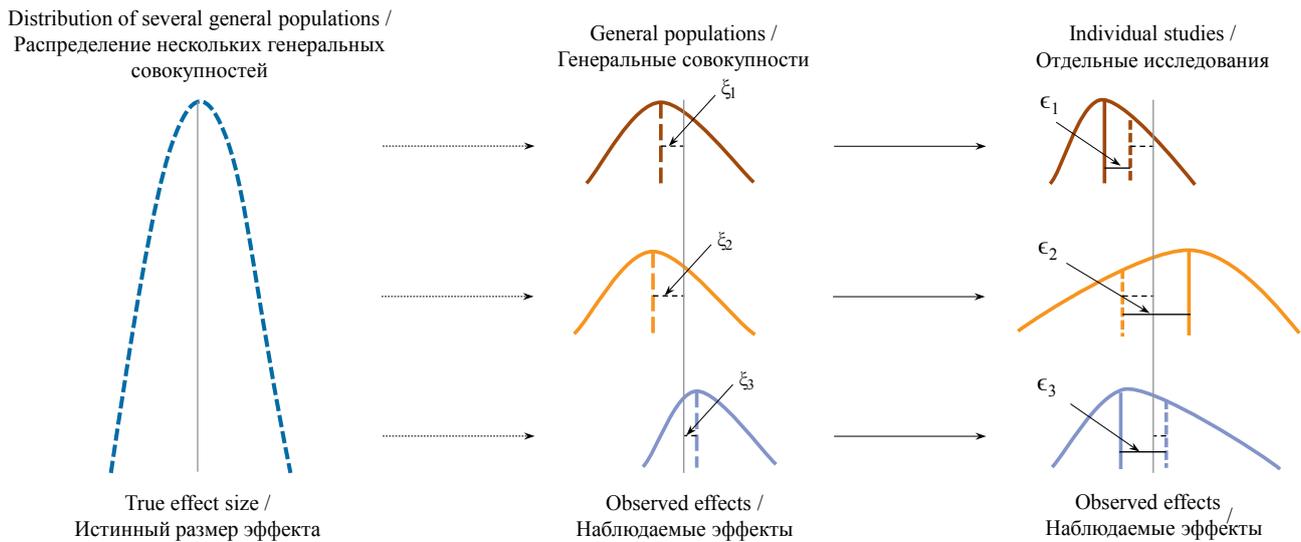


FIG. 5. Schematic representation of true and observed effects in studies using a random effects model

РИС. 5. Схематичное представление истинного и наблюдаемых эффектов в исследованиях при использовании модели со случайными эффектами

Note: ξ_k – error of each general population; ϵ_k – sampling error; grey line – true effect size; colored dotted lines – observed effects in general populations; colored straight lines – in individual studies.

Примечание: ξ_k – величина ошибки каждой генеральной совокупности; ϵ_k – величина выборочной ошибки; серая линия – истинный размер эффекта; цветные пунктирные линии – наблюдаемые эффекты в генеральной совокупности; цветные прямые линии – в отдельных исследованиях.

weighted effect size, and each general population differs from the expected value of its distribution by ξ_k . This overall distribution has a point estimate, which corresponds to the meta-analysis weighted effect, $\hat{\theta}$, and variance τ^2 .

Thus, the point estimate of the effect in each study among k differs from the weighted effect the following way:

$$\hat{\theta} = \theta_k + \epsilon_k + \xi_k.$$

The parameter ξ_k combines the differences that are not related to the sampling error.

The model that uses this logic is called *the random effects model*. The individual studies weights in such a model are calculated the following way:

$$w_k = \frac{1}{s_k^2 + \tau^2},$$

where

- s_k^2 – the square of the standard error of the effect θ_k in the study k ;
- w_k – study weight k ;
- τ^2 – the variance of several general populations.

And the weighted effect is calculated in the same way as for the fixed effects model:

$$\hat{\theta} = \frac{w_1\theta_1 + w_2\theta_2 + w_3\theta_3 + \dots + w_k\theta_k}{w_1 + w_2 + w_3 + \dots + w_k},$$

where

- $\hat{\theta}$ – weighted effect size for k studies resulting from meta-analysis;
- θ_k – the observed effect of the study k ;
- w_k – study weight k .

Various mathematical approaches are used to calculate parameter τ^2 , most often DerSimonian-Laird, Restricted Maximum Likelihood, Maximum Likelihood, Paule-Mandel estimators but there are others [7–9]. The choice of a specific method depends on the type of measurement of endpoint and on the specific situation, therefore it requires consultation with a biostatistician.

HETEROGENEITY ASSESSMENT

We discovered that the studies included in the meta-analysis can vary significantly, moreover, depending on these differences, one or another analysis model is chosen. Is there any measure that can assess the degree of differences? Can we somehow explain the degree of differences and is it necessary? How to determine which studies are more different from others? The concept of *heterogeneity* can answer all these questions.

Heterogeneity depends on many things, with the most common being:

- incorrect selection of studies for meta-analysis;
- the presence of overt and covert moderating factors that affect the weighted effect (the moderator actually creates subgroups with different effect sizes);

- a small number of studies included in meta-analysis.

When a researcher encounters excessive heterogeneity, such as in a situation where a number of studies have opposite effect direction, or where effect sizes are substantially different, it is necessary to understand whether there is an erroneous inclusion of studies in the meta-analysis. An attempt to combine studies in which completely different parameters were evaluated will lead to huge heterogeneity and will not answer the meta-analysis question. The results of such a meta-analysis will be highly doubtful.

If we believe that there is no error at this stage, it is necessary to look further for the cause of high heterogeneity. For example, when non-standardized parameters are used, it is necessary to try to use standardized instead. If several parameters are measured on different scales or differ significantly on inclusion between studies, standardization makes it possible to smooth out such differences.

The next reason for the high heterogeneity is the presence of covert and overt moderators or confounders. For example, when assessing the prevalence of cardiovascular diseases, sex and age group of patients are obvious moderators. The inclusion of a moderator and the assessment of its impact on the effect and heterogeneity is carried out using *meta-regression analysis or meta-regression*. Further analysis of subgroups can significantly reduce heterogeneity.

Finally, a small number of studies in a meta-analysis can result in high heterogeneity.

There are 2 main types of heterogeneity by Rücker [10]:

- Heterogeneity due to the design or basic characteristics. The reason is an attempt to combine in a meta-analysis studies of different design (including the study type, the exposure status, the way to results evaluating, the duration of their evaluation and other parameters), as well as studies that are highly heterogeneous by cohorts of patients. This type of heterogeneity can lead to *statistical heterogeneity*;
- Statistical heterogeneity results from the accuracy of the estimation and variability of the effect size. This type of heterogeneity can already be quantified. One of the reasons (but not in all cases) for statistical heterogeneity can be design-driven heterogeneity.

Methods to measure heterogeneity

Cochran's Q

We looked at two types of models and realized that there is an observable effect $\hat{\theta}_k$ of a certain study k , as well as a weighted effect that we calculate $\hat{\theta}$ for all meta-analysis studies. We also remember that each study has its own weight w_k . The deviation of the observed effect from the weighted one can be directed in both the direction with a plus sign or a minus sign. If we square the deviation, it will not depend on the direction.

The sum of the weighted squares of such deviations is called Cochran's Q :

$$Q = w_1(\hat{\theta}_1 - \hat{\theta})^2 + w_2(\hat{\theta}_2 - \hat{\theta})^2 + w_3(\hat{\theta}_3 - \hat{\theta})^2 + \dots + w_n(\hat{\theta}_n - \hat{\theta})^2.$$

We can calculate the deviation of the observed effect from the weighted one for all studies.

The Cochran's Q is distributed as a χ^2 statistic with $K - 1$ degrees of freedom, where K is the number of studies in the meta-analysis.

Cochran's Q will grow with an increase in the number of studies in the meta-analysis, as well as with the presence of large studies with many patients in it.

Higgin's & Thompson's I²

I²-statistic

I^2 is calculated from Cochran's Q and describes the percentage of heterogeneity which is not caused by sampling error ξ_k . A null hypothesis occurs when there is no heterogeneity, and Cochran's Q follows a distribution of χ^2 with $K - 1$ degrees of freedom (expected heterogeneity). But we also have the observed heterogeneity of Q . Then the deviation of the observed heterogeneity from the expected one is:

$$I^2 = \frac{Q - (K - 1)}{Q}$$

and is expressed in unit fractions or a percentage.

Heterogeneity can be qualified as low, moderate, and high, with upper limits of 25%, 50% and 75%, respectively [11].

I²-statistic

I^2 -statistic calculates the ratio of Q -statistics to $K - 1$. If there is no heterogeneity, then the value tends to 1; higher values indicate the presence of heterogeneity between studies.

$$I^2 = \frac{Q}{K - 1}.$$

Heterogeneity of variance τ^2

The true weighted effect has its own variance τ^2 and standard deviation τ . This parameter is used to evaluate the measure of heterogeneity and has the same dimension as the effect in studies in meta-analysis. If we know the calculated weighted effect size $\hat{\theta}$ in the meta-analysis, we can estimate the 95% confidence interval (CI) of the true effect as $\hat{\theta} \pm 1,96 \times \tau$.

SENSITIVITY ANALYSIS

Sensitivity analysis shows how individual studies can influence the weighted effect, and how stable the results of the meta-analysis are. The leave-one-out is one of the most used methods for the evaluation of sensitivity. Each study is excluded from the meta-analysis on an individual basis, then the weighted effect size and heterogeneity are recalculated. Serious changes in the effect size and a decrease in heterogeneity indicate that the excluded study has a significant impact on the

overall result. If at the first stage in the “traffic light” plot the study has a high/some concern risk of bias, then at the stage of using the leave-one-out method it may be an outlier, and it will be necessary to consider the feasibility of its presence in the meta-analysis.

Graphically, the results of the sensitivity analysis are presented in Figure 6.

In the example from Figure 6, the weighted effect obtained in the meta-analysis is the mean difference and amounted to 0.16 [0.1; 0.23]. We see that when studies are excluded from meta-analysis on an individual basis, the weighted effect does not change significantly. At the same time, according to I^2 statistics, the exclusion of the Protocol 162A study significantly reduces heterogeneity to 5%. This study requires close attention since its presence causes high heterogeneity in the whole meta-analysis.

Sensitivity analysis evaluates how the weighted effect changes when excluding studies that received “high” and “very high” risk levels when assessing potential risks of bias. If, when one excludes one of these studies, they significantly influence the effect (for example, when, after excluding high-risk studies, 95% CI of the new weighted effect ceases to include the point estimate of the weighted effect before excluding studies), it is necessary to reconsider the need to include high-risk studies in the meta-analysis.

FOREST PLOT

Forest plot is the most common way to summarize the results of a meta-analysis in a single image. It shows the studies included in the analysis, the effect of each one of them, the weighted effect, as well as a set of additional parameters, for example, the weights of each study, parameters of heterogeneity, the type

of chosen statistical model (fixed or random effects). By using forest plots, you can separately duplicate the effect sizes and their 95% CI, as well as the weighted effect and their 95% CI.

The size of the points on the plot that characterize a particular study is often associated with the weight of the study (the points of the largest size are associated with studies with the highest weight, respectively). A common forest plot is shown in Figure 7. The research data are taken from the materials accompanying the meta library of the R programming language [12].

From Figure 7, we can see the names of the studies and the year of results publication, the characteristics of the test and control groups (quantities, means and standard deviations required to calculate the standard error), the effect size (in this case, mean difference, MD) and its 95% CI, weights in fixed and random effects models, weighted effect for both types of models, as well as heterogeneity parameters.

We also see a chart showing all the same effect sizes in studies (represented by squares, the size of which proportional to weights) and the weighted effects for fixed and random effects models (represented by diamond).

A solid vertical line is known as the “line of null effect”. If 95% of the CI of individual studies or weighted effects pass through the “line of null effect”, the study data is said to be statistically insignificant, and there is a high probability that the observed point estimates are random.

In this example, Floral 1971 was the only study where a significant effect was observed; its weight was the highest in both fixed and random effects models (38.6% and 33.3%, respectively). The fixed effects model showed a significant effect, the means difference

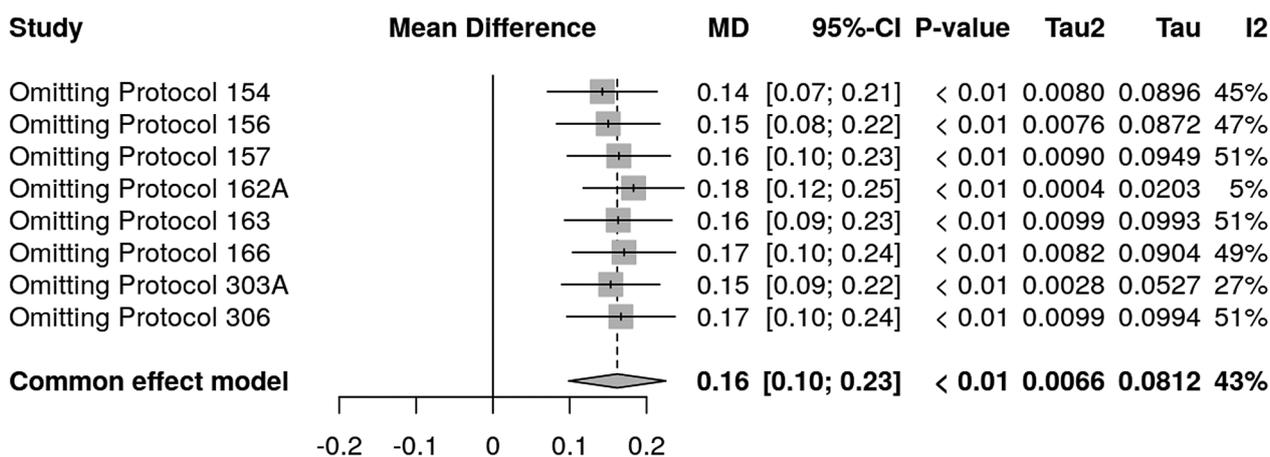


FIG. 6. Forest plot showing sensitivity analysis, adapted from S. Balduzzi et al. [12]

РИС. 6. Форест-диаграмма, демонстрирующая анализ чувствительности, адаптирована из S. Balduzzi и соавт. [12]

Note: MD – Mean difference; CI – confidence interval; I2 – Higgin’s & Thompson’s I^2 statistic / I^2 statistic.

Примечание: study – исследование; MD – Mean difference, разница средних; CI – confidence interval, доверительный интервал; P-value – значение p; I2 – Higgin’s & Thompson’s I^2 statistic / I^2 statistic, I^2 -статистика Хиггинса и Томпсона / I^2 -статистика; common (fixed) effect model – модель с фиксированными эффектами.

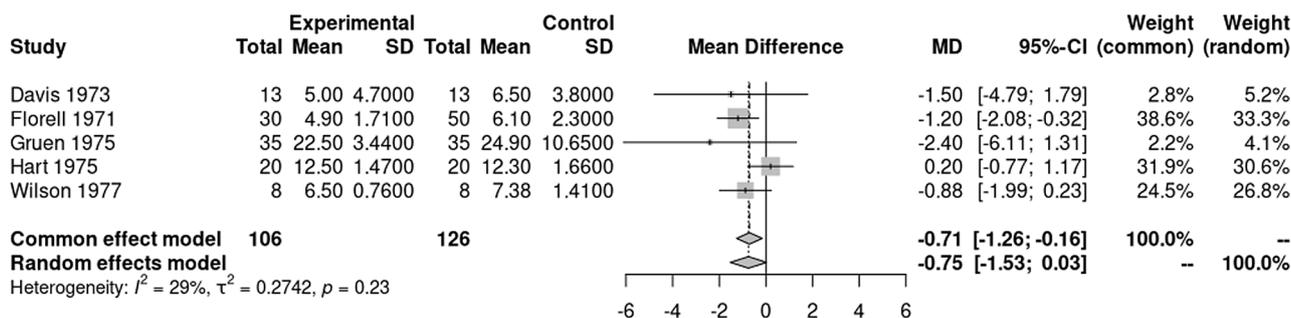


FIG. 7. Forest plot showing the weighted effect, adapted from S. Balduzzi et al. [12]

РИС. 7. Forest-диаграмма, демонстрирующая взвешенный эффект, адаптирована из S. Balduzzi и соавт. [12]

Note: SD – standard deviation; MD – mean difference; CI – confidence interval; I^2 – Higgin’s & Thompson’s I^2 statistic / I^2 statistic; τ^2 – Tau-squared.

Примечание: study – исследование; experimental – экспериментальная группа; control – контрольная группа; total – общее значение; mean – среднее значение; SD – standard deviation, стандартное отклонение; MD – mean difference, разница средних; CI – confidence interval, доверительный интервал; weight (common) – веса в модели с фиксированными эффектами; weight (random) – веса в модели со случайными эффектами; common (fixed) effect model – модель с фиксированными эффектами; random effect model – модель со случайными эффектами; heterogeneity – гетерогенность; I^2 – Higgin’s & Thompson’s I^2 statistic / I^2 статистика Хиггинса и Томпсона / I^2 -статистика; τ^2 – Tau-squared, Тау-квадрат; P-value – значение p .

was -0.71 [-1.26; -0.16], while the random effects model was insignificant, since the point estimate was -0.75, and 95% CI included zero [-1.53; 0.03] according to the results of the meta-analysis

CONCLUSION

In this section of the article, we have introduced the reader to the stages of including studies in meta-analysis, reviewed the existing guidelines that you need to familiarize with when writing a meta-analysis, analyzed in detail the process of creating weights, various types of models used in meta-analyses. We also

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexander Yu. Suvorov, Irina V. Latushkina and Kseniya A. Gulyaeva equally contributed to this work and should be considered the first co-authors. Alexander Yu. Suvorov, Irina V. Latushkina, Kseniya A. Gulyaeva, Nikolay M. Bulanov, Maria Yu. Nadinskaia and Alexey A. Zaikin participated in writing the text of the manuscript. Alexander Yu. Suvorov, Irina V. Latushkina, Nikolay M. Bulanov and Alexey A. Zaikin searched and analyzed the literature on the topic of the review. Alexander Yu. Suvorov developed the general concept of the article, Alexey A. Zaikin supervised writing the text of the manuscript. All authors participated in the discussion and editing of the work. All authors approved the final version of the publication.

became acquainted with the definition of heterogeneity and understood how it is calculated as well as the main plot published in meta-analyses such as the forest plot and the leave-one-out plot for sensitivity analysis were presented.

In the next article, we will consider how to analyze subgroups, familiarize with meta-regression, and learn how to evaluate the publication bias, visually and mathematically. Additionally, we will recall the most common ways of evaluating the meta-analysis effect and focus on standardized indicators and the evaluation of the standard error for them.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Ю. Суворов, И.В. Латушкина и К.А. Гуляева в равной степени внесли вклад в эту работу и должны считаться первыми соавторами. А.Ю. Суворов, И.В. Латушкина, К.А. Гуляева, Н.М. Буланов, М.Ю. Надинская и А.А. Заикин участвовали в написании текста рукописи. А.Ю. Суворов, И.В. Латушкина, Н.М. Буланов и А.А. Заикин выполняли поиск и анализ литературы по теме обзора. А.Ю. Суворов разработал общую концепцию статьи, А.А. Заикин осуществлял руководство ее написанием. Все авторы участвовали в обсуждении и редактировании работы. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- 1 Sackett D.L., Rosenberg W.M., Gray J.A., et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996 Jan 13; 312(7023): 71–72. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7023.71>. PMID: 8555924
- 2 Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews *BMJ* 2021; 372: n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- 3 Sterne J.A.C., Savović J., Page M.J., et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28; 366: l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>. PMID: 31462531
- 4 Sterne J.A., Hernán M.A., Reeves B.C., et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12; 355: i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>. PMID: 27733354
- 5 McGuinness L.A., Higgins J.P.T. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods*. 2021 Jan; 12(1):

- 55–61. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>. Epub 2020 May 6. PMID: 32336025
- 6 Suvorov A.Yu., Bulanov N.M., Shvedova A.N., et al. Statistical hypothesis testing: general approach in medical research. *Sechenov Medical Journal*. 2022; 13(1): 4–13. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.426.08>
 - 7 Viechtbauer W. Bias and efficiency of meta-analytic variance estimators in the random-effects model. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, 2005; 30(3): 261–293. <https://doi.org/10.3102/10769986030003261>
 - 8 Veroniki A.A., Jackson D., Viechtbauer W., et al. Methods to estimate the between-study variance and its uncertainty in meta-analysis. *Res Synth Methods*. 2016 Mar; 7(1): 55–79. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1164>. Epub 2015 Sep 2. PMID: 26332144
 - 9 Langan D., Higgins J.P.T., Jackson D., et al. A comparison of heterogeneity variance estimators in simulated random-effects meta-analyses. *Res Synth Methods*. 2019 Mar; 10(1): 83–98. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1316>. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30067315
 - 10 Rücker G., Schwarzer G., Carpenter J.R., Schumacher M. Undue reliance on I(2) in assessing heterogeneity may mislead. *BMC Med Res Methodol*. 2008 Nov 27; 8: 79. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-8-79>. PMID: 19036172
 - 11 Higgins J.P., Thompson S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002 Jun 15; 21(11): 1539–1558. <https://doi.org/10.1002/sim.1186>. PMID: 12111919
 - 12 Balduzzi S., Rücker G., Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health*. 2019 Nov; 22(4): 153–160. <https://doi.org/10.1136/ebmental-2019-300117>. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31563865

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Alexander Yu. Suvorov, Cand. of Sci. (Medicine), Chief Statistician, Centre for Analysis of Complex Systems, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2224-0019>

Irina V. Latushkina✉, junior researcher, Centre for Analysis of Complex Systems, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8885-6062>

Kseniya A. Gulyaeva, postgraduate student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>

Nikolay M. Bulanov, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

Maria Yu. Nadinskaia, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Alexey A. Zaikin, Cand. of Sci. (Physics and Mathematics), Deputy Director, Centre for Analysis of Complex Systems, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>

Суворов Александр Юрьевич, канд. мед. наук, главный статистик Центра анализа сложных систем ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2224-0019>

Латушкина Ирина Викторовна✉, младший научный сотрудник Центра анализа сложных систем ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8885-6062>

Гуляева Ксения Александровна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>

Буланов Николай Михайлович, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

Надинская Мария Юрьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Заикин Алексей Анатольевич, канд. физ.-мат. наук, заместитель директора Центра анализа сложных систем ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>

✉ Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Пищевое поведение и аллельные варианты гена рецептора лептина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: одноцентровое поперечное исследование

Д.Ш. Авзалетдинова^{1,✉}, О.В. Кочетова², А.З. Булгакова³, Т.В. Моругова¹

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России
ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Россия

² Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН
пр. Октября, д. 71, г. Уфа, 450054, Россия

³ ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 21 г. Уфа»
Лесной проезд, д. 3, г. Уфа, 450071, Россия

Аннотация

Цель. Провести анализ показателей пищевого поведения и гена рецептора лептина (Leptin receptor, *LEPR*) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2).

Материалы и методы. В исследование включены 83 пациента с СД2 (21 мужчина, 62 женщины), средний возраст $59,0 \pm 9,9$ года и 134 человека без клинических и лабораторных признаков сахарного диабета (105 женщин, 29 мужчин), средний возраст $55,0 \pm 10,2$ года. У всех участников исключена нервная булимия. Пищевое поведение оценивалось с использованием голландского опросника пищевого поведения (The Dutch Eating Behaviour Questionnaire), опросника импульсивности В.А. Лосенкова. Генотипирование по маркеру rs1137100 гена *LEPR* проведено методом полимеразной цепной реакции. Для сравнения значений переменных применялся *U*-критерий Манна – Уитни, хи-квадрат Пирсона; проведен ROC-анализ.

Результаты. В группе с СД2 отмечено более выраженное эмоциогенное пищевое поведение (4,9 (4,1; 5,2) vs 3,1 (2,8; 3,8), $p < 0,0001$), менее выраженное – ограничительное (2,8 (2,6; 3,6) vs 3,3 (2,6; 4,2), $p < 0,0001$) и экстернальное (3,3 (3,0; 3,8) vs 3,8 (3,3; 4,4), $p < 0,0001$), они также менее импульсивны (47 (38; 66) vs 61 (54,5; 70), $p < 0,0001$). Эти различия для эмоциогенного поведения подтверждены как при избытке массы тела, так и при всех степенях ожирения. Наилучшая прогностическая модель СД2 получена в зависимости от эмоциогенного пищевого поведения с точкой отсечения 4,1 балла: чувствительность 74,7%, специфичность 79,1%, AUROC = 0,777; 95% доверительный интервал: 0,715–0,830, $p < 0,0001$. Распределение генотипов по полиморфному маркеру rs1137100 гена *LEPR* было одинаковым в обеих группах. Показатель ограничительного пищевого поведения был меньше у пациентов с GG генотипом по сравнению с AA и GA ($1,77 \pm 0,52$ vs $2,94 \pm 0,08$, $p < 0,01$).

Заключение. Для пациентов с СД2 характерно эмоциогенное пищевое поведение. Ассоциация полиморфного локуса rs1137100 гена *LEPR* с ограничительным пищевым поведением при СД2 предполагает наличие генетических факторов формирования паттернов пищевого поведения.

Ключевые слова: ожирение; лептин; ген *LEPR*; полимеразная цепная реакция; экстернальное пищевое поведение; ограничительное пищевое поведение; эмоциогенное пищевое поведение; индекс массы тела

Рубрики MeSH:

ДИАБЕТ САХАРНЫЙ, ТИП 2 – ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ

РЕЦЕПТОРЫ ЛЕПТИНА – АНАЛИЗ

РЕЦЕПТОРЫ ЛЕПТИНА – ГЕНЕТИКА

ПОЛИМЕРАЗНАЯ ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ

Для цитирования: Авзалетдинова Д.Ш., Кочетова О.В., Булгакова А.З., Моругова Т.В. Пищевое поведение и аллельные варианты гена рецептора лептина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: одноцентровое поперечное исследование. Сеченовский вестник. 2023; 14(1): 15–26. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.1.15-26>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Авзалетдинова Диана Шамилевна, канд. мед. наук, соискатель ученой степени доктора мед. наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Россия

Тел.: +7 (917) 341-70-06

E-mail: hypocrat@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (№22-25-00010)¹.

Поступила: 24.12.2022

Принята: 15.02.2023

Дата печати: 30.03.2023

Eating behavior and allelic variants of the leptin receptor gene in patients with type 2 diabetes: single center cross-sectional study

Diana S. Avzaletdinova^{1,✉}, Olga V. Kochetova², Alfiya Z. Bulgakova³, Tatiana V. Morugova¹

¹ Bashkir State Medical University

3, Lenina str., Ufa, 450008, Russia

² Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences

71, October Avenue, Ufa, 450054, Russia

³ Ufa City Clinical Hospital No. 21

3, Lesnoy travel, Ufa, 450071, Russia

Abstract

Aim. The aim of this study was to analyze eating behavior and leptin receptor (*LEPR*) gene in patients with type 2 diabetes mellitus (T2D).

Materials and methods. 83 patients with T2D (62 women, 21 men) aged 59.0 ± 9.9 years and 134 people without clinical and laboratory signs of diabetes mellitus (105 women, 29 men) aged 55.0 ± 10.2 years were examined. Bulimia nervosa was excluded in all the patients. Eating behavior was assessed using Dutch Eating Behavior Questionnaire, V.A. Losenkov's Impulsivity Questionnaire. Genotyping of the *LEPR* gene rs1137100 marker was performed using polymerase chain reaction. The Mann-Whitney U-test and Pearson chi-square were used to compare the values of the variables; ROC-analysis was performed.

Results. The emotional eating was more pronounced in T2D group (4.9 (4.1; 5.2) vs 3.1 (2.8; 3.8), $p < 0.0001$), but the restrained (2.8 (2.6; 3.6) vs 3.3 (2.6; 4.2), $p < 0.0001$) and external eating was less pronounced (3.3 (3.0; 3.8) vs 3.8 (3.3; 4.4), $p < 0.0001$), T2D patients were also less impulsive (47 (38; 66) vs 61 (54.5; 70), $p < 0.0001$). These differences for emotional eating are confirmed in both subgroup of excess body weight and in subgroups of all degrees of obesity. The best predictive model of T2D was obtained for emotional eating with a cut-off point 4.1 scores: sensitivity 74.7%, specificity 79.1%, AUROC = 0.777; 95% confidence interval: 0.715–0.830, $p < 0.0001$. The distribution of genotypes by the polymorphic marker rs1137100 of the *LEPR* gene was similar in both groups. Restrictive eating was lower in patients with GG genotype compared to AA and GA (1.77 ± 0.52 vs 2.94 ± 0.08 , $p < 0.01$).

Conclusion. Patients with T2D are characterized by emotional eating behavior. The association of the polymorphic locus rs1137100 of the *LEPR* gene with restrained eating behavior in T2D suggests the presence of genetic factors for the formation of eating patterns.

Keywords: obesity; leptin; *LEPR* gene; polymerase chain reaction; external eating; restrained eating; emotional eating; body mass index

MeSH terms:

DIABETES MELLITUS, TYPE 2 – PHYSIOPATHOLOGY
FEEDING BEHAVIOR

¹ Российский научный фонд. <https://rscf.ru/project/22-25-00010/>

RECEPTORS, LEPTIN – ANALYSIS
RECEPTORS, LEPTIN – GENETICS
POLYMERASE CHAIN REACTION

For citation: Avzaletdinova D.S., Kochetova O.V., Bulgakova A.Z., Morugova T.V. Eating behavior and allelic variants of the leptin receptor gene in patients with type 2 diabetes: single center cross-sectional study. *Sechenov Medical Journal*. 2023; 14(1): 15–26. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.1.15-26>

CONTACT INFORMATION:

Diana S. Avzaletdinova, Cand. of Sci. (Medicine), applicant for Dr. of Sci. (Medicine), Associated Professor, Endocrinology Department, Bashkir State Medical University

Address: 3, Lenina str., Ufa, 450008, Russia

Tel.: +7 (917) 341-70-06

E-mail: hypocrat@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was supported by Russian Science Foundation (No. 22-25-00010).

Received: 24.12.2022

Accepted: 15.02.2023

Date of publication: 30.03.2023

Список сокращений:

ИМТ – индекс массы тела

ПИ – показатель импульсивности

СД2 – сахарный диабет 2-го типа

AUROC – area under ROC-curve, площадь под ROC-кривой

DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire, Гол-

ландский опросник пищевого поведения

EAT-26 – Eating Attitudes Test, тест отношения к приему пищи

LEPR – leptin receptor, рецептор лептина

ROC – Receiver Operating Characteristic, рабочая характеристика приемника

Управление сахарным диабетом 2-го типа (СД2) входит в число приоритетных вопросов медицины, поскольку заболевание характеризуется высокой инвалидизацией и лавинообразным ростом заболеваемости во всех странах. СД2 – это классическая многофакторная нозология, которая манифестирует в итоге взаимодействия средовых и генетических факторов. Ведущим модифицируемым фактором риска СД2 является ожирение, в этиопатогенез которого также вовлечен целый ряд составляющих, в том числе особенности пищевого поведения и генетическая предрасположенность [1, 2].

В мире проведено множество исследований роли наследственности в этиологии нарушений пищевого поведения, многие из которых выполнены близнецами или семейными методами. Исследования на близнецах показали, что коэффициенты наследуемости расстройств пищевого поведения составляют 55% для нервной булимии и 49% для компульсивного переедания [3]. Данные литературы свидетельствуют о том, что такие расстройства пищевого поведения, как компульсивное переедание и нервная булимия, повышают риск развития СД2 [4, 5]. Однако исследования пищевого поведения и связанных с ним метаболических заболеваний, прежде всего

СД2 и ожирения, в основном фокусируются на его расстройствах (компульсивное переедание, нервная булимия), которые относятся к психическим заболеваниям. Исследований взаимосвязи типов пищевого поведения, не являющихся заболеваниями (ограничительное, эмоциогенное, экстернальное пищевое поведение), с СД2 недостаточно.

Молекулярно-генетические механизмы СД2 и ожирения имеют много общего, по результатам исследований вариабельные участки некоторых генов, ассоциированных с ожирением, предрасполагают также и к развитию СД2. Такими «универсальными» генами являются, в частности, ген рецептора меланокортина 4-го типа и ген рецептора лептина (Leptin receptor, *LEPR*) [6–9].

Лептин относится к адипоцитокинам – гормонам, секретируемым преимущественно адипоцитами, а также другими тканями (например, слизистой оболочкой желудка). Биологическая роль лептина заключается в регуляции массы тела. Лептин взаимодействует с рецепторами гипоталамуса, уменьшая аппетит, стимулируя расход энергии и индуцируя снижение массы тела [10]. Рецептор лептина кодируется геном, расположенным на хромосоме 1p31, состоящим из 20 экзонов, 19 интронов, размером

более 70 пар оснований. Полиморфизм гена *LEPR* rs1137100 ассоциирован с уровнем лептина и ожирением у жителей Индонезии и в европеоидных популяциях, а также с синдромом поликистозных яичников [11, 12].

Принимая во внимание вышеизложенное, мы выдвинули гипотезу, что полиморфный локус rs1137100 гена *LEPR* ассоциирован с паттернами пищевого поведения у пациентов с СД2.

Цель исследования: оценить пищевое поведение у пациентов с СД2 и его взаимосвязь с генотипами по варибельному участку rs1137100 гена *LEPR*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое поперечное исследование пациентов с СД2 и группы контроля на клинической базе кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, расположенной в ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфы, а также в Институте биохимии и генетики УФИЦ РАН. Протокол исследования рассмотрен и одобрен на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (21.04.2021 г., протокол № 4). Данная работа является продолжением нашего предыдущего исследования [6].

Осуществлялся сплошной набор в группы исследования и контроля за период с 04.03.2019 по 28.02.2020 г. В контрольную группу включали добровольцев из числа сотрудников ГКБ № 21 г. Уфы, ФГБОУ ВО БГМУ, Института биохимии и генетики.

В основную и контрольную группы выбирались лица 18 лет и старше, подписавшие информированное согласие. В основную группу включались пациенты с диагнозом СД2, установленным согласно критериям ВОЗ (1999–2013 гг.), и с отсутствием клинических признаков других типов СД; в группу контроля – лица без клинических и лабораторных признаков СД и без наследственной отягощенности по СД любого типа.

Критериям не включения в обе группы служили: беременность, лактация, наличие нервной булимии, родство между участниками исследования. Для исключения участников с патологическим расстройством пищевого поведения (нервной булимией) проведен анализ показателей теста отношения к приему пищи EAT-26 (Eating Attitudes Test, Тест отношения к приему пищи): в исследование включались участники с результатом теста менее 20 баллов.

Для включения в группу с СД2 оценивались все пациенты с этим диагнозом, обратившиеся на консультацию в отделение эндокринологии, а также находящиеся в нем на стационарном лечении.

Всего включено 217 участников: в группу исследования – 83 пациента с СД2, в группу контроля – 134 человека без нарушений углеводного обмена (рис. 1).

В обеих группах проводили: антропометрические измерения – рост, вес; анализ пищевого поведения; исследование в плазме венозной крови глюкозы натощак, липидограммы (общий холестерин, липопротеины высокой и низкой плотности, триглицериды), показателя гликозилированного гемоглобина; изучались генотипы по варибельному участку rs1137100 гена *LEPR*. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как отношение массы тела (кг) к росту (м²), степень ожирения устанавливали согласно критериям Всемирной организации здравоохранения.

Для того чтобы оценить влияние ожирения на показатели пищевого поведения в зависимости от наличия и степени ожирения, проведен анализ в подгруппах пациентов с различным ИМТ.

В группе пациентов с СД2 также оценивалась глюкоза капиллярной крови через 2 часа после еды, исследована взаимосвязь пищевого поведения в подгруппах с разной длительностью заболевания.

Оценка пищевого поведения

Для оценки пищевого поведения проводилось анкетирование с использованием следующих опросников.

1. Голландский опросник пищевого поведения (DEBQ, The Dutch Eating Behaviour Questionnaire), валидированный в России², позволяет диагностировать ограничительный, эмоциогенный и экстернальный типы пищевого поведения [13]. Опросник DEBQ состоит из 33 утверждений, каждое из которых респондент оценивает в отношении себя как «Никогда» – 1 балл, «Редко» – 2 балла, «Иногда» – 3 балла, «Часто» – 4 балла, «Очень часто» – 5 баллов (утверждение 31 оценивается в противоположных значениях). Утверждения 1–10 составляют шкалу эмоциогенного пищевого поведения, 11–12 – экстернального пищевого поведения, 24–33 – ограничительного пищевого поведения. По каждой из шкал вычисляется средний балл. Ограничительное пищевое поведение диагностируется при значениях более 2,4 балла, эмоциогенное – более 1,8 балла, экстернальное – более 2,7 балла. При ограничительном паттерне пищевого поведения человек прилагает преднамеренные усилия, направленные на самоограничения в питании, которые в последующем могут приводить к компенсаторному перееданию. Лица с эмоциогенным типом пищевого поведения «заедают» негативные эмоциональные переживания. Экстернальное пищевое поведение характеризуется возникновением желания поесть не вследствие чувства голода, а под влиянием внешних стимулов – вида и запаха еды, а также при виде людей, принимающих пищу.

2. По данным опросника для исследования уровня импульсивности В.А. Лосенкова вычислялся показатель импульсивности (ПИ). Значение ПИ

² Varlamov A., Vergeles K., Evgenia A. Adaptation and initial validation of DEBQ in a Russian sample. – 2020.

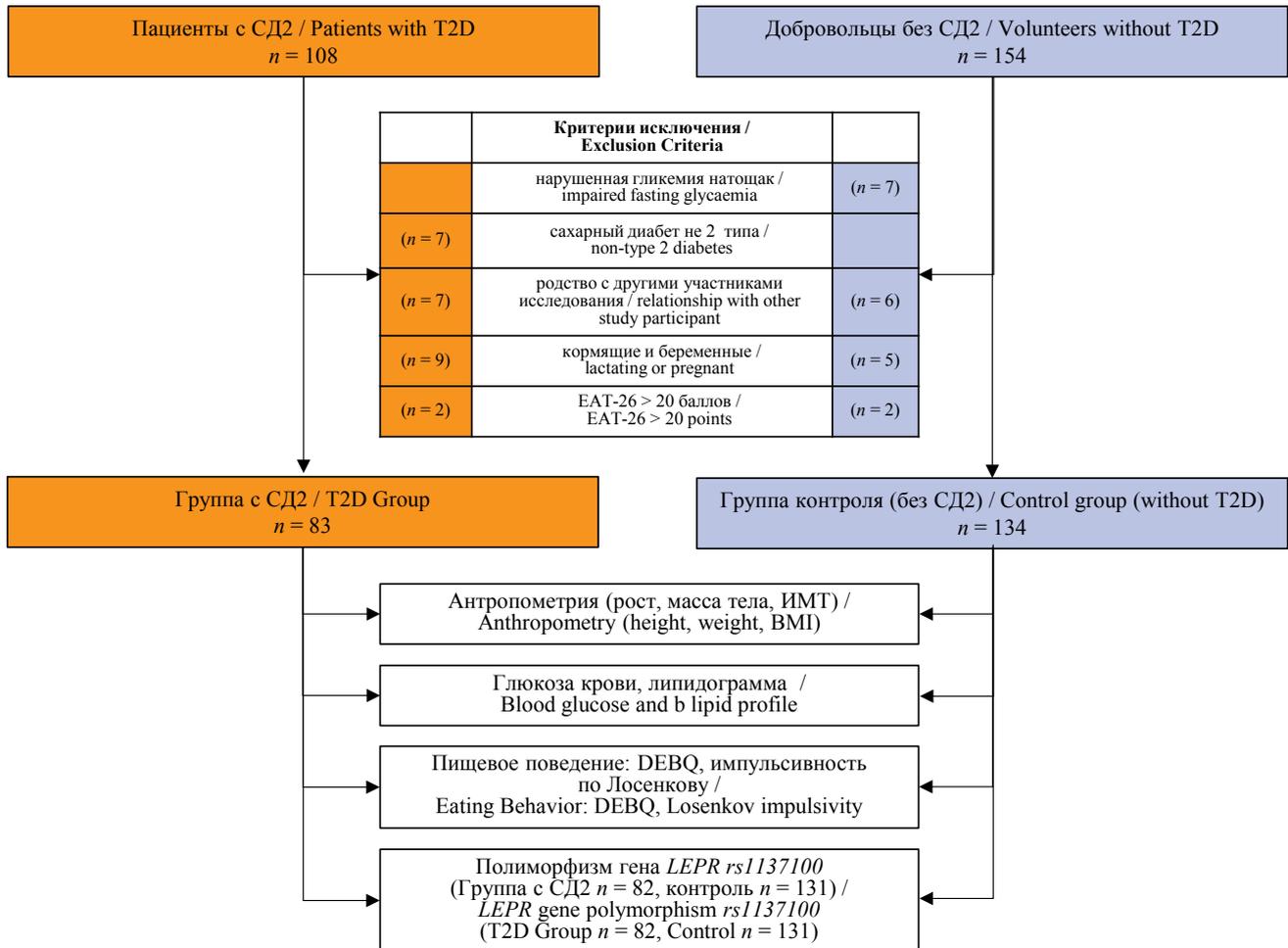


РИС. 1. Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование
FIG. 1. Study enrollment flowchart

Примечание: СД2 – сахарный диабет 2-го типа; EAT-26 – Eating Attitudes Test, тест отношения к приему пищи; ИМТ – индекс массы тела; DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire, Голландский опросник пищевого поведения; LEPR – leptin receptor, рецептор лептина.
 Note: T2D – type 2 diabetes mellitus; EAT-26 – Eating Attitudes Test; BMI – body mass index; DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire; LEPR – leptin receptor.

в диапазоне 66–80 соответствует выраженной импульсивности, 35–65 – умеренной импульсивности, 34 и менее – низкой импульсивности. Чем больше ПИ, тем ниже способность человека к самоконтролю, в том числе в отношении еды.

Генетические исследования

Для проведения генетических исследований в обеих группах проводили забор 5 мл венозной крови натощак в вакуумные пробирки Vacuette с ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота). Экстракцию геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из цельной крови осуществляли методом фенольно-хлороформной экстракции. Амплификацию локуса гена LEPR (rs1137100) проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции синтеза ДНК на амплификаторах «Терцик» («ДНК-технология», Россия) и Gene Amp 2700 (Applied Biosystems, США). Последовательности специфических олиго-

нуклеотидных праймеров, размеры амплифицируемых фрагментов представлены в доступной литературе. Для определения нуклеотидной замены амплифицированные фрагменты ДНК гидролизировали рестриктазой HaeIII (*Haemophilus aegyptius*) при температуре 37 °С. После амплификации и рестрикции фрагменты ДНК разделяли при помощи электрофореза в 7% полиакриламидном геле, который затем окрашивали раствором бромистого этидия и визуализировали в проходящем ультрафиолетовом свете. Результаты электрофореза фиксировали гель-документирующей системой Quantum (Viber Lourmat, Франция).

Статистическая обработка данных

Для анализа вида распределений применялся критерий Колмогорова – Смирнова. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($m \pm \sigma$),

медианы (Me) и интерквартильного интервала (25-й; 75-й процентиля) в зависимости от типа распределения. Сравнение значений переменных проводилось с помощью *t*-критерия Стьюдента, *U*-критерия Манна – Уитни, хи-квадрата Пирсона.

Для анализа степени связи между двумя переменными использовался коэффициент корреляции Пирсона (*r*). Сила корреляционной связи оценивалась по шкале Чэддока как слабая при $0,1 \leq r < 0,3$, умеренная при $0,3 \leq r < 0,5$, заметная при $0,5 \leq r < 0,7$, высокая при $0,7 \leq r < 0,9$, сильная при $0,9 \leq r < 1,0$.

Уровень значимости для всех проверяемых гипотез принят как $p < 0,05$. Качество бинарной классификации оценивали с использованием ROC-анализа (receiver operating characteristic – рабочая характеристика приемника). Для количественной интерпретации ROC-анализа применяли показатель AUROC (area under ROC curve, площадь под ROC-кривой). Качество теста определяли согласно экспертной шкале для значений AUROC (AUROC в интервале 0,9–1,0 характеризует отличное качество модели, 0,8–0,9 – очень хорошее, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6–0,7 – среднее, 0,5–0,6 – неудовлетворительное качество модели).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием компьютерных программ MedCalc 20.216 (MedCalc Software Ltd, Бельгия) и SNPStats (Каталонский институт онкологии, Испания)³.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ в группах

Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Исследуемые группы были сопоставимы по полу, большую часть в обеих группах составляли женщины (77%), пациенты с СД2 были старше на 4 года лиц контрольной группы и имели статистически значимо более высокий средний ИМТ и долю лиц с ожирением (69,9%) по сравнению с контрольной группой (33,6%).

Медианы показателей липидного обмена в группе с СД2 и контрольной группе различались по общему холестерину и холестерину липопротеинов низкой плотности, концентрации которых были выше в группе СД2.

У пациентов с СД2 при сопоставлении с контролем отмечено более выраженное эмоциогенное

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов в группах

Table 1. Baseline characteristics of patients in groups

Характеристика / Characteristic	СД2 / T2D (n = 83)	Контроль / Control (n = 134)	Значение p / p value
Пол, мужчины / Gender, male, n (%)	21 (25,0)	29 (21,6)	n.s.
Возраст, лет / Age, years	59,0 ± 9,9	55,0 ± 10,2	<0,005
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ² , n (%)	32,5 ± 5,6	28,7 ± 4,9	<0,0001
18,5–24,9	8 (9,6)	27 (20,1)	<0,05
25,0–29,9	17 (20,5)	62 (46,3)	<0,001
30,0–34,9	34 (41)	32 (23,9)	<0,05
35,0–39,9	18 (21,7)	9 (6,7)	<0,01
≥40	6 (7,2)	4 (3)	n.s.
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	5,6 (4,7; 6,1)	5,1 (4,8; 5,3)	<0,0001
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л / Low-density lipoproteins, mmol/l	3,61 (2,92; 4,18)	3,39 (2,76; 3,76)	<0,05
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л / High-density lipoproteins, mmol/l	1,20 (0,87; 1,45)	1,10 (0,85; 1,34)	n.s.
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	1,43 (0,96; 1,99)	1,38 (1,2; 2,1)	n.s.
Пищевое поведение по DEBQ, баллы / Eating behavior type (DEBQ), scores			
Ограничительное / Restrained	2,8 (2,6; 3,6)	3,3 (2,6; 4,2)	<0,0001
Эмоциогенное / Emotional	4,9 (4,1; 5,2)	3,1 (2,8; 3,8)	<0,0001
Экстернальное / External	3,3 (3,0; 3,8)	3,8 (3,3; 4,4)	<0,05
Импульсивность (по В.А. Лосенкову), баллы / Impulsiveness (according Losenkov V.A.), scores	47 (38; 66)	61 (54,5; 70)	<0,0001
Полиморфизм rs1137100 гена LEPR / LEPR gene polymorphism rs1137100, n (%)	n = 82	n = 131	
AA	39 (47,6)	67 (51,1)	n.s.
GA	40 (48,7)	55 (42,0)	n.s.
GG	3 (3,7)	9 (6,9)	n.s.

Примечание: СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ИМТ – индекс массы тела; DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire, голландский опросник пищевого поведения; LEPR – leptin receptor, рецептор лептина; n.s. – not significant, не значимо.

Note: T2D – type 2 diabetes mellitus; BMI – body mass index; DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire; LEPR – leptin receptor; n.s. – not significant.

³ <https://www.snpstats.net/start.htm>. Дата обращения: 11.08.2022.

пищевое поведение, и менее выраженное – ограничительное и экстернальное, они также менее импульсивны.

Получено идентичное распределение генотипов по полиморфному маркеру rs1137100 гена *LEPR* в обеих группах.

В группе контроля общий холестерин положительно коррелировал с показателем экстернального пищевого поведения ($r = 0,2166, p < 0,05$). В группе СД2 выявлены положительные корреляции уровня общего холестерина и импульсивности ($r = 0,252, p < 0,05$).

В группе пациентов с СД2 медиана гликемии плазмы венозной крови натощак составила 7,1 (6,1; 8,0) ммоль/л, постпрандиальной гликемии – 9,8 (8,3; 10,9) ммоль/л, гликозилированного гемоглобина – 7,2 (7,0; 7,8) %. Медиана длительности СД2 была 4,0 (1,3; 8,0) года. Наиболее выражена положительная корреляция постпрандиальной гликемии с показателем эмоциогенного поведения ($r = 0,304, p < 0,05$). Меньшие значения коэффициентов положительной корреляции получены для показателей постпрандиальной ($r = 0,260, p < 0,05$) и тощачковой гликемии ($r = 0,228, p < 0,05$) с баллами по шкале экстернального пищевого поведения.

Возраст не продемонстрировал взаимосвязи ни с одним из показателей пищевого поведения. Показана ассоциация пола с реализацией ограничительного пищевого поведения для женщин ($p < 0,05$).

ИМТ положительно коррелировал с показателями эмоциогенного пищевого поведения как в контроле, так и у пациентов с СД2 (табл. 2). При этом коэффициент корреляции был максимальным в группе СД2. Также в группе СД2 выявлена статистически значимая положительная корреляция ИМТ с показателем экстернального пищевого поведения.

Анализ в подгруппах с разным индексом массы тела

Различия показателей пищевого поведения между лицами с СД2 и контролем в подгруппах с различным

ИМТ представлены в таблице 3. Наиболее выраженные отличия получены по шкале эмоциогенного поведения – у пациентов с СД2 показатели были статистически значимо выше, чем у лиц контрольной группы, во всех подгруппах: при избытке массы тела и всех степенях ожирения.

Показатели ограничительного поведения у пациентов с СД2 оказались меньше, чем в контроле в подгруппах с ожирением 1-й и 3-й степени. Медиана балла по шкале экстернального пищевого поведения была значимо ниже при СД2, чем в контроле в подгруппе лиц с нормальной массой тела.

Пациенты с СД2 имели более низкие значения ПИ, чем лица контрольной группы, эти различия отмечались при избытке массы тела и ожирении 1-й степени.

Анализ в подгруппах с разной длительностью сахарного диабета

Медианы показателей по шкалам эмоциогенного и экстернального поведения были статистически значимо ниже в подгруппе пациентов с длительностью СД2 10 и более лет по сравнению с подгруппой пациентов, у которых диагноз СД2 установлен менее 10 лет назад (табл. 4).

Показатели эмоциогенного ($r = -0,329, p < 0,01$) и экстернального ($r = -0,239, p < 0,05$) поведения уменьшались по мере прогрессирования заболевания.

Пищевое поведение в зависимости от полиморфизма rs1137100 гена *LEPR*

В таблице 5 приведены данные анализа ассоциаций вариабельного участка rs1137100 гена *LEPR* с различными паттернами пищевого поведения в контрольной группе и в группе пациентов с СД2. В контрольной группе статистически значимых различий не выявлено. В группе пациентов с СД2 выявлены значимые отличия среднего балла по шкале ограничительного пищевого поведения в зависимости от генотипов локуса rs1137100 гена *LEPR*.

Таблица 2. Значения коэффициентов корреляции Пирсона (r) между индексом массы тела и показателями пищевого поведения в группах

Table 2. Values of Pearson's correlation coefficients (r) between body mass index and indicators of eating behavior in groups

Характеристика / Characteristic	СД2 / T2D ($n = 83$)		Контроль / Control ($n = 134$)	
	r	Значение p / p value	r	Значение p / p value
Пищевое поведение по DEBQ / Eating behavior type (DEBQ)				
Ограничительное / Restrained	0,129	n.s.	0,069	n.s.
Эмоциогенное / Emotional	0,499	<0,0001	0,174	<0,05
Экстернальное / External	0,39	<0,001	-0,079	n.s.
Импульсивность (по В.А. Лосенкову), баллы / Impulsiveness (according Losenkov V.A.), scores	-0,043	n.s.	-0,124	n.s.

Примечание: СД2 – сахарный диабет 2-го типа; DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire, голландский опросник пищевого поведения; n.s. – not significant, не значимо.

Note: T2D – type 2 diabetes mellitus; DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire; n.s. – not significant.

Таблица 3. Показатели пищевого поведения в подгруппах с разным индексом массы тела
Table 3. Scores of eating behavior in subgroups with different body mass index

Характеристика / Characteristic	Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²									
	<25 (n = 35)		25,0–29,9 (n = 79)		30,0–34,9 (n = 66)		35,0–36,9 (n = 27)		≥40 (n = 10)	
Пищевое поведение по DEBQ, баллы / Eating behavior type (DEBQ), scores	СД2 / T2D (n = 17)	Контроль / Control (n = 62)	СД2 / T2D (n = 17)	Контроль / Control (n = 62)	СД2 / T2D (n = 34)	Контроль / Control (n = 32)	СД2 / T2D (n = 18)	Контроль / Control (n = 9)	СД2 / T2D (n = 6)	Контроль / Control (n = 4)
Ограничительное / Restrained	2,4 (2,3; 2,9)	3,1 (2,2; 4,2)	3,1 (2,4; 3,6)	3,6 (2,7; 4,2)	2,8 (2,8; 3,0)	3,3 (2,7; 4,1) ^a	2,8 (2,8; 3,6)	2,8 (2,5; 3,3)	3,1 (2; 3,1)	4,4 (4,1; 4,7) ^a
Эмоциогенное / Emotional	2,7 (2,1; 4,3)	2,8 (2,5; 3,6)	4,2 (3,5; 4,9)	3,1 (2,8; 3,6) ^b	4,9 (4,2; 4,9)	3,5 (2,8; 4,4) ^c	4,9 (4,2; 5,2)	3,3 (2,8; 4,3) ^a	5,7 (5,6; 6,1)	3,4 (2,9; 3,5) ^a
Экстернальное / External	3,0 (2,5; 3,1)	4,0 (3,6; 4,7) ^b	3,2 (3,0; 4,2)	3,7 (3,2; 4,4)	3,3 (3,1; 3,6)	3,6 (2,8; 4,2)	3,4 (3,3; 4)	3,8 (3,6; 3,9)	4,6 (3,8; 4,8)	4,1 (3,0; 5,2)
Импульсивность (по В.А. Лосенкову), баллы / Impulsiveness (according to Losenkov V.A.), scores	45,0 (34,5; 71,0)	63,5 (58,0; 72,0)	46,0 (36,8; 66,0)	59,5 (53,0; 69,0) ^a	46,5 (35,0; 68,0)	59,0 (51,8; 71,8) ^a	50,5 (39,0; 62,0)	59,0 (52,5; 66,8)	38,0 (31,0; 71,0)	61,0 (54,0; 70,0)

^ap < 0,05, ^bp < 0,01, ^cp < 0,001.

Примечание: СД2 – сахарный диабет 2-го типа; DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire, голландский опросник пищевого поведения; n.s. – not significant, не значимо.

Note: T2D – type 2 diabetes mellitus; DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire; n.s. – not significant.

Таблица 4. Показатели пищевого поведения в подгруппах пациентов с сахарным диабетом с разной длительностью заболевания

Table 4. Scores of eating behavior in the type 2 diabetes mellitus patients with different duration of the disease

Характеристика / Characteristic	Длительность СД2 / Duration of T2D		Значение p / p value
	< 10 лет / < 10 years (n = 67)	≥ 10 лет / ≥ 10 years (n = 16)	
Пищевое поведение по DEBQ, баллы / Eating behavior type (DEBQ), scores			
Ограничительное / Restrained	2,8 (2,5; 3,1)	3,4 (2,7; 3,6)	n.s
Эмоциогенное / Emotional	4,9 (4,2; 5,2)	3,9 (2,8; 4,6)	<0,05
Экстернальное / External	3,3 (3,2; 3,8)	3,0 (3,0; 3,0)	<0,05
Импульсивность (по В.А. Лосенкову), баллы / Impulsiveness (according to Losenkov V.A.), scores	58,0 (43,0; 72,0)	46,0 (35,8; 64,8)	n.s

Примечание: СД2 – сахарный диабет 2-го типа; DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire, голландский опросник пищевого поведения; n.s. – not significant, не значимо.

Note: T2D – type 2 diabetes mellitus; DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire; n.s. – not significant.

Таблица 5. Показатели пищевого поведения в зависимости от полиморфизма rs1137100 гена LEPR в группах

Table 5. Scores of eating behavior depending on the polymorphism rs1137100 of LEPR gene in groups

Характеристика / Characteristic	СД2 / T2D (n = 82)			Контроль / Control (n = 131)		
	Генотипы / Genotypes			Генотипы / Genotypes		
	AA (n = 39)	GA (n = 40)	GG (n = 3)	AA (n = 67)	GA (n = 55)	GG (n = 9)
Пищевое поведение по DEBQ, баллы / Eating behavior type (DEBQ), scores						
Ограничительное / Restrained	2,99 ± 0,13	2,88 ± 0,10	1,77 ± 0,52 ^a	3,32 ± 0,12	3,39 ± 0,12	3,67 ± 0,39
Эмоциогенное / Emotional	4,47 ± 0,18	4,40 ± 0,17	5,33 ± 0,59	3,36 ± 0,14	3,26 ± 0,11	3,71 ± 0,31
Экстернальное / External	3,61 ± 0,12	3,49 ± 0,11	4,07 ± 0,54	3,77 ± 0,10	3,89 ± 0,11	3,33 ± 0,34
Импульсивность (по В.А. Лосенкову), баллы / Impulsiveness (according to Losenkov V.A.), scores	51,84 ± 2,64	48,08 ± 2,57	52,00 ± 14,18	60,10 ± 1,46	60,44 ± 1,62	65,11 ± 3,05

^ap < 0,05.

Примечание: СД2 – сахарный диабет 2-го типа; DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire, голландский опросник пищевого поведения.

Note: T2D – type 2 diabetes mellitus; DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire.

Показатель ограничительного пищевого поведения был наименьшим у трех пациентов с генотипом *GG* и составил 1,77 балла, максимальный балл по шкале ограничительного пищевого поведения был у пациентов с генотипом *AA* – 2,99.

Взаимосвязь локуса rs1137100 гена *LEPR* с ограничительным пищевым поведением у пациентов с СД2 была наиболее выраженной в рецессивной модели. Средний балл по шкале ограничительного поведения у пациентов с генотипами *AA* и *GA* был значимо выше, чем у пациентов с генотипом *GG* ($2,94 \pm 0,08$ и $1,77 \pm 0,52$ соответственно, $p < 0,01$).

Прогностическая модель развития сахарного диабета 2-го типа

Для получения прогностической модели развития СД2 при различных вариантах пищевого поведения в качестве предикторов были использованы показатели, которые значимо отличались в группах пациентов с СД2 и контролем.

Наилучшая прогностическая модель развития СД2 была получена в зависимости от эмоциогенного пищевого поведения (рис. 2). Согласно прогностической модели, точкой отсечения (cut-off) эмоциогенного пищевого поведения, ассоциированной с СД2, является значение более 4,1 балла: чувствительность 74,7%, специфичность 79,1%, AUROC = 0,777, 95% доверительный интервал: 0,715–0,830, $p < 0,0001$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мировым медицинским сообществом прилагаются значительные усилия по управлению СД2, однако, несмотря на появление новых терапевтических возможностей и совершенствование средств для самоконтроля гликемии, компенсация углеводного обмена у пациентов с СД2 в долгосрочной перспективе представляет большие сложности. Профилактические мероприятия представлены модификацией образа жизни, и эффективность их крайне ограничена, что делает устранение факторов риска развития СД2 – ожирения и перекармливания, приоритетными задачами здравоохранения [14]. Более глубокое понимание психологических и биологических причин нарушений пищевого поведения, приводящего к развитию СД2 и ожирения, может в дальнейшем обеспечить более эффективные подходы к контролю массы тела, а значит и профилактике СД2.

В нашей работе впервые показано, что у пациентов с СД2 по сравнению с лицами контрольной группы без диабета выше показатели по шкале эмоциогенного пищевого поведения, как у пациентов со всеми степенями ожирения, так и у лиц с избыточной массой тела. Исследований типов пищевого поведения (ограничительного, эмоциогенного, экстерналистского) у пациентов с СД2 в доступной литературе практически нет. В 2017 г. А. Lopez-Cereno и соавт. показали, что высокие показатели эмоциогенного пищевого поведения

ассоциированы с повышенным риском ожирения, СД2, артериальной гипертензии [15]. В исследовании R. Nieto-Martinez и соавт. установлена более высокая частота СД2 у пациентов с компульсивным перекармливанием и нервной булимией [5].

Результаты нашей работы демонстрируют, что пищевое поведение у пациентов с СД2 различается в зависимости от длительности заболевания. Пациенты с длительностью заболевания 10 лет и более имели более низкие показатели эмоциогенного и экстерналистского поведения, что, по-видимому, связано с многолетней привычкой следить за своим питанием. Изменяемость паттернов пищевого поведения дает надежду на то, что они могут служить мишенью для терапевтического воздействия еще до развития нарушений углеводного обмена.

За последние годы стало очевидно, что решающую роль в развитии ожирения играет головной мозг, в том числе нарушение работы центров голода и насыщения в гипоталамусе [16]. Нами была выдвинута гипотеза, что особенности пищевого поведения у пациентов с СД2 взаимосвязаны с аллельными вариантами гена *LEPR*, который экспрессируется в нейронах воронкообразного ядра гипоталамуса. При взаимодействии лептина с его рецептором подавляется секреция самого мощного эндогенного стимулятора аппетита – нейропептида Y. Параллельно происходит снижение секреции агутин-связанного белка (AgRp – agouti-gene related peptide), который является антагонистом анорексигенных рецепторов меланокортина 1 и 4 [17].

В проведенной нами работе показано, что генотип *GG* полиморфного локуса rs1137100 гена *LEPR*

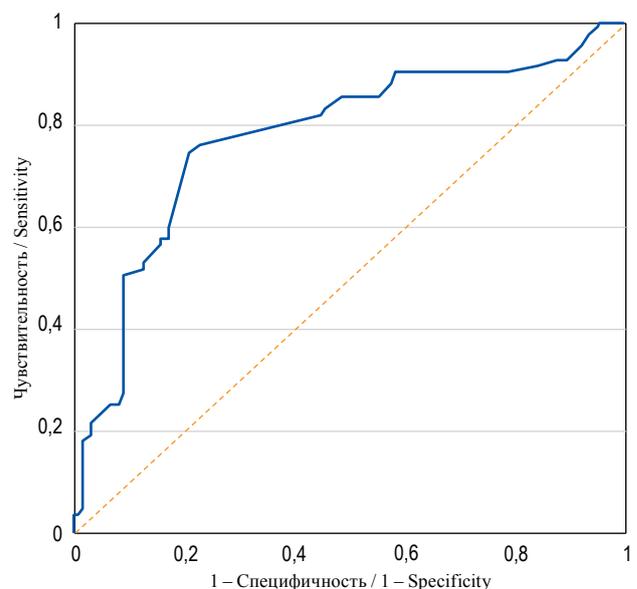


РИС. 2. ROC-кривая для показателя эмоциогенного пищевого поведения как фактора риска сахарного диабета 2-го типа

FIG. 2. ROC-curve of emotional eating score as a risk factor for type 2 diabetes mellitus

ассоциирован с наименьшим показателем ограниченного пищевого поведения у трех пациентов с СД. Эти результаты требуют подтверждения в исследованиях с включением большего числа участников. Данные литературы свидетельствуют о том, что аллель *G* взаимосвязан со снижением уровня растворимой формы рецептора лептина [18]. В предыдущем исследовании мы показали, что генотип *GG* является протективным в отношении ожирения, но не взаимосвязан с риском СД2, это согласуется с выводами других исследователей и крупным мета-анализом [6, 19]. По-видимому, взаимосвязь полиморфного локуса rs1137100 гена *LEPR* с ожирением реализуется через его влияние на пищевое поведение.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи между пищевым поведением и показателями углеводного и липидного обмена у пациентов с СД2. Установлена прямая корреляция слабой силы общего холестерина с импульсивностью. Постпрандиальная гликемия умеренно коррелировала с показателем эмоциогенного поведения и слабо (как и тощачовая гликемия) с баллами по шкале экстернального пищевого поведения. Ранее J.E. Mitchell и соавт. показали, что компульсивное переедание ассоциировано с нарушенной гликемией натощак [20].

Таким образом, нарушение пищевого поведения является результатом суммарного влияния различных факторов (в том числе генетических, гуморальных, психологических, психосоциальных), оказывающих регулирующее влияние на прием пищи.

Основными ограничениями исследования представляются небольшой размер выборки, отсутствие динамического наблюдения за показателями пищевого поведения, отсутствие оценки уровня лептина.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.Ш. Авзалетдинова внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, сбор и анализ данных, статистический анализ, составление текста рукописи. О.В. Кочетова внесла существенный вклад в анализ данных, написание статьи. А.З. Булгакова внесла существенный вклад в интерпретацию результатов, написание статьи. Т.В. Моругова внесла существенный вклад в анализ данных, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Michaud A., Vainik U., Garcia-Garcia I., et al. Overlapping neural endophenotypes in addiction and obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Jun; 8: 127. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00127>. PMID: 28659866
- 2 Yengo L., Vedantam S., Marouli E., et al. A saturated map of common genetic variants associated with human height. *Nature*. 2022 Oct; 610(7933): 704–712. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05275-y>. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36224396

В исследовании большая часть участников была представлена женщинами, что соответствует эпидемиологическим данным по РФ [21]. Медиана возраста пациентов с СД2 была на 4 года больше, чем в контрольной группе, однако это не оказывало значимого эффекта на полученные результаты, т.к. в представленных группах пациентов возраст не продемонстрировал взаимосвязи ни с одним из показателей пищевого поведения.

Дальнейшие направления исследований возможны в направлении увеличения количества испытуемых, изучения взаимосвязи паттернов пищевого поведения с полиморфными локусами других генов, участвующих в контроле насыщения и энергозатрат в гипоталамусе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для пациентов с СД2 и любой степенью ожирения или с избыточной массой тела по сравнению с лицами без диабета более характерно эмоциогенное пищевое поведение. Показатель эмоциогенного пищевого поведения более 4,1 балла с использованием опросника DEBQ может служить фактором риска СД2 и использоваться как маркер для оценки эффективности профилактических и терапевтических воздействий. Коррекция паттернов пищевого поведения у пациентов с диагностированным СД2 потенциально может способствовать улучшению показателей компенсации заболевания. Взаимосвязь полиморфного локуса rs1137100 гена *LEPR* с ограничительным пищевым поведением у пациентов с СД2 предполагает существование генетических факторов формирования паттернов пищевого поведения и требует дальнейшего изучения.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Diana S. Avzaletdinova: study concept and design, data collection and analysis, statistical analysis, drafting of the manuscript. Olga V. Kochetova: data analysis, writing of the article. Alfiya Z. Bulgakova: the interpretation of the results, writing the article. Tatiana V. Morugova: the analysis of data, making an important amendment to the manuscript in order to increase the scientific value of the article.

All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

- 1 Michaud A., Vainik U., Garcia-Garcia I., et al. Overlapping neural endophenotypes in addiction and obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Jun; 8: 127. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00127>. PMID: 28659866
- 2 Yengo L., Vedantam S., Marouli E., et al. A saturated map of common genetic variants associated with human height. *Nature*. 2022 Oct; 610(7933): 704–712. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05275-y>. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36224396

- 3 Hübel C., Leppä V., Breen G., et al. Rigor and reproducibility in genetic research on eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2018 Jul; 51(7): 593–607. <https://doi.org/10.1002/eat.22896>. Epub 2018 Sep 8. PMID: 30194862
- 4 Hudson J.L., Javaras K.N., Pope H.G. Jr. The challenges of metabolic syndrome in eating disorders. *Psychiatr Ann.* 2020 Aug; 50(8): 346–350. <https://doi.org/10.3928/00485713-20200713-02>. Epub 2020 Jul 13. PMID: 34421139
- 5 Nieto-Martínez R., González-Rivas J.P., Medina-Inojosa J.R., et al. Are eating disorders risk factors for type 2 diabetes? A systematic review and meta-analysis. *Curr Diab Rep.* 2017 Nov 22; 17(12): 138. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0949-1>. PMID: 29168047
- 6 Авзалетдинова Д.Ш., Моругова Т.В., Шарипова Л.Ф. и др. Пищевое поведение пациентов с сахарным диабетом 2 типа и полиморфизм гена рецептора меланокортина. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2020; 4(6): 318–323. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-6-318-323>. EDN: FNNIWH
- 7 Cao X., Huo P., Li W., et al. Interactions among moderate/severe periodontitis, ADIPOQ-rs1501299, and LEPR-rs1137100 polymorphisms on the risk of type 2 diabetes in a Chinese population. *Arch Oral Biol.* 2019 Jul; 103: 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.05.014>. Epub 2019 May 17. PMID: 31128439
- 8 Bains V., Kaur H., Badaruddoza B. Association analysis of polymorphisms in LEP (rs7799039 and rs2167270) and LEPR (rs1137101) gene towards the development of type 2 diabetes in North Indian Punjabi population. *Gene.* 2020 Sep 5; 754: 144846. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144846>. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32512158
- 9 Abaturov A., Nikulina A. Obesity in children with leptin receptor gene polymorphisms. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2021 Sep; 64(3): 158–164. <https://doi.org/10.14712/18059694.2021.27>. PMID: 34779381
- 10 Obradovic M., Sudar-Milovanovic E., Soskic S., et al. Leptin and obesity: role and clinical implication. *Front. Endocrinol.* 2021 May 18; 12: 585887. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>. PMID: 34084149
- 11 Tu X., Yu C., Gao M., et al. LEPR gene polymorphism and plasma soluble leptin receptor levels are associated with polycystic ovary syndrome in Han Chinese women. *Per Med.* 2017 Jul; 14(4): 299–307. <https://doi.org/10.2217/pme-2017-0016>. Epub 2017 Jun 15. PMID: 29749830
- 12 Kochetova O.V., Avzaletdinova D.S., Sharipova L.F., et al. An analysis of the associations of polymorphic variants of the LEPR (rs1137100), LRP5 (rs3736228), and LPL (rs320) genes with the risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Russ J Genet.* 2019; 55(4): 495–503. <https://doi.org/10.1134/S1022795419040057>. EDN: VVVVHG
- 13 Van Strien T. Causes of emotional eating and matched treatment of obesity. *Current diabetes reports.* 2018; 18(6): 35. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1000-x>. PMID: 29696418
- 14 Шестакова М.В., Склянник И.А., Дедов И.И. Возможна ли длительная ремиссия или излечение сахарного диабета 2-го типа в XXI веке? *Терапевтический архив.* 2017; 89(10): 4–11. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789104-11>. EDN: VVVVHG
- 15 Lopez-Cepero A., Frisard C.F., Lemon S.C., et al. Association of dysfunctional eating patterns and metabolic risk factors for cardiovascular disease among Latinos. *J Acad Nutr Diet.* 2018 May; 118(5): 849–856. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.06.007>. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28774505
- 3 Hübel C., Leppä V., Breen G., et al. Rigor and reproducibility in genetic research on eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2018 Jul; 51(7): 593–607. <https://doi.org/10.1002/eat.22896>. Epub 2018 Sep 8. PMID: 30194862
- 4 Hudson J.L., Javaras K.N., Pope H.G. Jr. The challenges of metabolic syndrome in eating disorders. *Psychiatr Ann.* 2020 Aug; 50(8): 346–350. <https://doi.org/10.3928/00485713-20200713-02>. Epub 2020 Jul 13. PMID: 34421139
- 5 Nieto-Martínez R., González-Rivas J.P., Medina-Inojosa J.R., et al. Are eating disorders risk factors for type 2 diabetes? A systematic review and meta-analysis. *Curr Diab Rep.* 2017 Nov 22; 17(12): 138. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0949-1>. PMID: 29168047
- 6 Avzaletdinova D.S., Morugova T.V., Sharipova L.F., et al. Eating behavior in patients with type 2 diabetes and melanocortin receptor gene polymorphism. *Russian Medical Inquiry.* 2020; 4(6): 318–323 (In Russian). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-6-318-323>. EDN: FNNIWH
- 7 Cao X., Huo P., Li W., et al. Interactions among moderate/severe periodontitis, ADIPOQ-rs1501299, and LEPR-rs1137100 polymorphisms on the risk of type 2 diabetes in a Chinese population. *Arch Oral Biol.* 2019 Jul; 103: 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.05.014>. Epub 2019 May 17. PMID: 31128439
- 8 Bains V., Kaur H., Badaruddoza B. Association analysis of polymorphisms in LEP (rs7799039 and rs2167270) and LEPR (rs1137101) gene towards the development of type 2 diabetes in North Indian Punjabi population. *Gene.* 2020 Sep 5; 754: 144846. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144846>. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32512158
- 9 Abaturov A., Nikulina A. Obesity in children with leptin receptor gene polymorphisms. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2021 Sep; 64(3): 158–164. <https://doi.org/10.14712/18059694.2021.27>. PMID: 34779381
- 10 Obradovic M., Sudar-Milovanovic E., Soskic S., et al. Leptin and obesity: role and clinical implication. *Front. Endocrinol.* 2021 May 18; 12: 585887. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>. PMID: 34084149
- 11 Tu X., Yu C., Gao M., et al. LEPR gene polymorphism and plasma soluble leptin receptor levels are associated with polycystic ovary syndrome in Han Chinese women. *Per Med.* 2017 Jul; 14(4): 299–307. <https://doi.org/10.2217/pme-2017-0016>. Epub 2017 Jun 15. PMID: 29749830
- 12 Kochetova O.V., Avzaletdinova D.S., Sharipova L.F., et al. An analysis of the associations of polymorphic variants of the LEPR (rs1137100), LRP5 (rs3736228), and LPL (rs320) genes with the risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Russ J Genet.* 2019; 55(4): 495–503. <https://doi.org/10.1134/S1022795419040057>. EDN: VVVVHG
- 13 Van Strien T. Causes of emotional eating and matched treatment of obesity. *Current diabetes reports.* 2018; 18(6): 35. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1000-x>. PMID: 29696418
- 14 Shestakova M.V., Sklyanik I.A., Dedov I.I. Is it possible to achieve sustained remission or cure of type 2 diabetes mellitus in the 21st century? *Terapevticheskii Arkhiv.* 2017; 89(10): 4–11 (In Russian). <https://doi.org/10.17116/terarkh201789104-11>. EDN: VVVVHG
- 15 Lopez-Cepero A., Frisard C.F., Lemon S.C., et al. Association of dysfunctional eating patterns and metabolic risk factors for cardiovascular disease among Latinos. *J Acad Nutr Diet.* 2018 May; 118(5): 849–856. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.06.007>. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28774505

- 16 *Jais A.* Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease. *J. Clin. Invest.* 2017; 127(1): 24–32. <https://doi.org/10.1172/JCI88878>. PMID: 28045396
- 17 *Han J., Liang X., Guo Y., et al.* Agouti-related protein as the glucose signaling sensor in the central melanocortin circuits in regulating fish food intake. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Nov 1; 13: 1010472. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1010472>. PMID: 36387900
- 18 *Sun Q., Cornelis M.C., Kraft P., et al.* Genome-wide association study identifies polymorphisms in LEPR as determinants of plasma soluble leptin receptor levels. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19(9): 1846–1855. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq056>. PMID: 20167575
- 19 *Yang Y., Niu T.* A meta-analysis of associations of LEPR Q223R and K109R polymorphisms with type 2 diabetes risk. *PLoS One*. 2018; 13(1): e0189366. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189366>. PMID: 29293570
- 20 *Mitchell J.E., King W.C., Pories W., et al.* Binge eating disorder and medical comorbidities in bariatric surgery candidates. *Int J Eat Disord* 2015; 48: 471–476. <https://doi.org/10.1002/eat.22389>. PMID: 25778499
- 21 *Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др.* Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021; 24(3): 204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>. EDN: MEZKMG
- 16 *Jais A.* Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease. *J. Clin. Invest.* 2017; 127(1): 24–32. <https://doi.org/10.1172/JCI88878>. PMID: 28045396
- 17 *Han J., Liang X., Guo Y., et al.* Agouti-related protein as the glucose signaling sensor in the central melanocortin circuits in regulating fish food intake. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Nov 1; 13: 1010472. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1010472>. PMID: 36387900
- 18 *Sun Q., Cornelis M.C., Kraft P., et al.* Genome-wide association study identifies polymorphisms in LEPR as determinants of plasma soluble leptin receptor levels. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19(9): 1846–1855. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq056>. PMID: 20167575
- 19 *Yang Y., Niu T.* A meta-analysis of associations of LEPR Q223R and K109R polymorphisms with type 2 diabetes risk. *PLoS One*. 2018; 13(1): e0189366. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189366>. PMID: 29293570
- 20 *Mitchell J.E., King W.C., Pories W., et al.* Binge eating disorder and medical comorbidities in bariatric surgery candidates. *Int J Eat Disord* 2015; 48: 471–476. <https://doi.org/10.1002/eat.22389>. PMID: 25778499
- 21 *Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., et al.* Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021; 24(3): 204–221 (In Russian). <https://doi.org/10.14341/DM12759>. EDN: MEZKMG

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Авзалетдинова Диана Шамилевна , канд. мед. наук, соискатель ученой степени д-ра мед. наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1590-6433>

Кочетова Ольга Владимировна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2071-0969>

Булгакова Альфия Зуфаровна, врач-эндокринолог, заведующая отделением эндокринологии ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 21 г. Уфа».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8551-5895>

Моругова Татьяна Вячеславовна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7405-486X>

Diana S. Avzaletdinova , Cand. of Sci. (Medicine), applicant for Dr. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Endocrinology Department, Bashkir State Medical University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1590-6433>

Olga V. Kochetova, Cand. of Sci. (Biology), Senior Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre of Russian Academy of Sciences.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2071-0969>

Alfiya Z. Bulgakova, endocrinologist, Head of the Endocrinology Department, Ufa City Clinical Hospital No. 21.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8551-5895>

Tatiana V. Morugova, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Endocrinology Department, Bashkir State Medical University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7405-486X>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Оригинальная статья / Original article

УДК[616.248-06:616-056.52]-092

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.1.27-38>

Оценка влияния внелегочных персонифицированных факторов на контроль бронхиальной астмы

Л.В. Трибунцева[✉], А.В. Будневский, Г.Г. Прозорова, О.Н. Чопоров, С.А. Кожевникова, И.А. Олышева

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

Аннотация

Цель. Изучить в условиях реальной клинической практики персонифицированные внелегочные признаки у пациентов с бронхиальной астмой (БА) в зависимости от наличия или отсутствия ожирения и построить по ним модель контроля БА.

Материалы и методы. В одномоментное исследование, проведенное в 7 амбулаторных центрах, включены 237 взрослых пациентов с БА (средний возраст – 52,6 ± 1,3 года). По индексу массы тела (ИМТ) выделены группы: без ожирения (ИМТ < 30 кг/м²) – 128 пациентов, с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) – 109 пациентов. Контроль БА оценивался по Asthma Control Questionnaire-5 (опросник контроля симптомов астмы), физическая активность (ФА) – по опроснику двигательной активности (ОДА23+), мотивация к ФА – по данным анкеты. Построена линейная регрессионная модель с включением пола, статуса курения, ИМТ, уровня двигательной активности для оценки уровня контроля БА. Рассчитан коэффициент эластичности Э_j, β- и Δ-коэффициенты, их ранги.

Результаты. Распределение пациентов по степени контроля БА статистически значимо различалось в группах: контролируемая, частично контролируемая и неконтролируемая составили 25,8, 60,2, 14% и 0, 33,9, 66,1% соответственно в группах без и с ожирением ($p < 0,001$). Высокую или умеренную двигательную активность имели 88% пациентов в группе без ожирения и 47% с ожирением ($p < 0,05$). По уровню мотивации к ФА различий не выявлено: 41% с ожирением и 42% без ожирения относились к категории «раздумывающие или пытающиеся заниматься». В регрессионной модели ранги распределились следующим образом (вычислена сумма рангов коэффициентов Э_j, β и Δ): ранг 1 – ИМТ (0,8857, 0,4163, 0,5429), ранг 2 – уровень двигательной активности (0,6489, 0,3497, 0,4467), ранг 3 – статус курения (0,0339, 0,1333, 0,0047). Для пола коэффициент модели не был значимым.

Заключение. Ожирение и низкая физическая активность являются основными персонифицированными внелегочными признаками, влияющими на контроль БА, при этом значительная часть пациентов мотивирована для модификации уровня физической активности.

Ключевые слова: бронхиальная астма; контроль астмы; ожирение; физическая активность; качество жизни

Рубрики MeSH:

АСТМА БРОНХИАЛЬНАЯ – ДИАГНОСТИКА

АСТМА БРОНХИАЛЬНАЯ – ОСЛОЖНЕНИЯ

АСТМА БРОНХИАЛЬНАЯ – ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

ОЖИРЕНИЕ – ДИАГНОСТИКА

ОЖИРЕНИЕ – ОСЛОЖНЕНИЯ

ОЖИРЕНИЕ – ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

ДВИГАТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

Для цитирования: Трибунцева Л.В., Будневский А.В., Прозорова Г.Г., Чопоров О.Н., Кожевникова С.А., Олышева И.А. Оценка влияния внелегочных персонифицированных факторов на контроль бронхиальной астмы. Сеченовский вестник. 2023; 14(1): 27–38. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.1.27-38>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Трибунцева Людмила Васильевна, канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой терапевтических дисциплин ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Адрес: ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

Тел.: +7 (920) 210-38-00
E-mail: tribunzewa@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 26.12.2022
Принята: 08.02.2023
Дата печати: 30.03.2023

The role of extrapulmonary personalized factors in asthma control

Ludmila V. Tribuntceva✉, Andrey V. Budnevsky, Galina G. Prozorova, Oleg N. Choporov, Svetlana A. Kozhevnikova, Irina A. Olysheva
Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko
10, Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia

Abstract

Aim. To study in real clinical practice extrapulmonary personalized factors in patients with asthma depending on the presence or absence of obesity and to build a model of asthma control based on them.

Materials and methods. Cross-sectional study was performed in 7 outpatient centers and included 237 adult patients with bronchial asthma (mean age 52.6 ± 1.3 years). The patients were divided in groups according to body mass index (BMI): without obesity (BMI < 30 kg/m²) – 128 patients, with obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) – 109 patients. Asthma control was assessed by Asthma Control Questionnaire-5, physical activity – by the motor activity questionnaire (ODA23+), physical activity motivation – by data from the questionnaire. A linear regression model was built with the inclusion of sex, smoking, BMI, physical activity to predict the level of asthma control. Elasticity coefficient E_j , β - and Δ -coefficients and their ranks were calculated.

Results. The distribution of patients according to the degree of asthma control differed statistically significantly in the groups: controlled, partially controlled and uncontrolled were 25.8%, 60.2%, 14% and 0%, 33.9%, 66.1%, respectively, in groups without obesity and obese ($p < 0.001$). High or moderate physical activity was present in 88% of non-obese and 47% of obese patients ($p < 0.05$). No differences were found in the motivation for physical activity: 41% with obesity and 42% without obesity belonged to the category of “thinking about or trying to exercise”. In the regression model, the ranks were distributed as follows (the sum of the ranks of the coefficients E_j , β , and Δ is calculated) rank 1 – BMI (0.8857, 0.4163, 0.5429), rank 2 – level of physical activity (0.6489, 0.3497, 0.4467), rank 3 – smoking status (0.0339, 0.1333, 0.0047). The coefficient of the model was not significant for sex.

Conclusion. Obesity and low physical activity are the main personalized extrapulmonary factors that affect control of asthma. A significant part of the patients are motivated to modify their level of physical activity.

Keywords: bronchial asthma; asthma control; obesity; physical activity; quality of life

MeSH terms:

ASTHMA – DIAGNOSIS
ASTHMA – COMPLICATIONS
ASTHMA – PHYSIOPATHOLOGY
OBESITY – DIAGNOSIS
OBESITY – COMPLICATIONS
OBESITY – PHYSIOPATHOLOGY
MOTOR ACTIVITY

For citation: Tribuntceva L.V., Budnevsky A.V., Prozorova G.G., Choporov O.N., Kozhevnikova S.A., Olysheva I.A. The role of extrapulmonary personalized factors in asthma control. Sechenov Medical Journal. 2023; 14(1): 27–38. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.1.27-38>

CONTACT INFORMATION:

Ludmila V. Tribuntceva, Cand. of Sci. (Medicine), Head of Therapeutic Disciplines Department, Advanced Training Institute, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

Address: 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia

Tel.: +7 (920) 210-38-00

E-mail: tribunzewa@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Received: 26.12.2022

Accepted: 08.02.2023

Date of publication: 30.03.2023

Список сокращений

ACQ-5 – Asthma Control Questionnaire-5, опросник контроля симптомов астмы

AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire, опросник качества жизни при астме

БА – бронхиальная астма

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

ОДА23+ – опросник двигательной активности

ФА – физическая активность

В настоящее время во всем мире наблюдается пандемия хронических неинфекционных заболеваний, к которым относится и бронхиальная астма (БА). В Российской Федерации, как и во всем мире, отмечается снижение физической активности (ФА) во всех группах населения. Согласно глобальному отчету Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2022 г. низкий уровень ФА является одним из основных факторов риска смерти от неинфекционных заболеваний. У людей с низкой ФА риск смертности на 20–30% выше по сравнению с теми, кто ведет активный и подвижный образ жизни¹.

БА отличается от других хронических обструктивных заболеваний вариабельностью респираторных симптомов, которые могут быть разной интенсивности, продолжительности, периодичности и сочетаться с обратимой бронхиальной обструкцией. При этом патогенетические механизмы развития заболевания гетерогенны, что требует персонализации диагностических и лечебных подходов в ведении пациентов с БА².

У людей с низкой толерантностью к физической нагрузке даже незначительная ФА вызывает одышку и чувство нехватки воздуха, подобные симптомы напоминают клинические проявления БА и даже могут имитировать ее, пациенты интуитивно или намеренно впоследствии избегают увеличения ФА и ведут малоподвижный образ жизни. Вместе с этим опубликованный в 2020 г. систематический обзор по БА и аэробным упражнениям показал, что при увеличении

ФА у пациентов с БА повышается уровень контроля заболевания [1]. Кроме того, снижение ФА является фактором риска ожирения и связано с повышенным уровнем тревоги и депрессии. Ожирение, в свою очередь, также считается фактором риска развития БА и ее более тяжелого течения [2]. В мета-анализе, включавшем 13 исследований, была продемонстрирована связь ожирения с риском развития БА, а также получены данные об улучшении контроля БА при снижении веса [3].

В «Глобальной стратегии по ведению и профилактике бронхиальной астмы» (Global Initiative for Asthma, GINA, 2022)³ появилась новая парадигма лечения БА “Treatable Traits” (прямой перевод: признаки, поддающиеся лечению⁴). “Treatable Traits” – это подход персонализированной медицины, когда пациент проходит многомерную оценку для выявления признаков, которые поддаются лечению (воздействию) и становятся терапевтическими мишенями. Поддающийся лечению признак определяется с помощью биомаркера и имеет три атрибута: клиническую значимость; возможность выявления и измерения; ответ на лечение. Биомаркерами признаков служат генетические тесты или фенотипические характеристики [4].

К фенотипическим признакам относятся депрессия и тревога, ожирение, ночное апноэ, дисфункция голосовых связок, системное воспаление (связанное, в том числе, и с сопутствующими заболеваниями), болезни верхних дыхательных путей,

¹ WHO Global status report on physical activity 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240059153> (дата обращения: 10.10.2022).

² Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022 update). <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (дата обращения: 10.10.2022).

³ Там же.

⁴ Прямой перевод не отражает всей содержательной части термина, поэтому в последующем тексте для обозначения парадигмы используется исходный англоязычный термин Treatable Traits.

недостаточная ФА, курение [5]. При этом отмечается, что в настоящее время еще недостаточно данных, обеспечивающих полную характеристику признаков, поддающихся лечению при БА, хотя первые исследования уже показывают, что независимо от фенотипа при тяжелой астме проявляется больше излечимых признаков, чем при нетяжелой, причем эти признаки могут быть связаны с риском обострений, что свидетельствует о значимости их выявления и коррекции [6].

В «Глобальную стратегию по ведению и профилактике бронхиальной астмы» GINA, 2022 внесены рекомендации по расширению ФА пациентов с БА, особенно подчеркивается польза физических упражнений для пациентов, страдающих ожирением и БА, для эффективного контроля заболевания и снижения массы тела, что также приводит к улучшению качества жизни больных⁵. Однако влияние сниженной ФА на контроль БА у пациентов с различными персонифицирующими признаками БА, такими как курение, ожирение, изучены недостаточно.

Цель исследования: изучить в условиях реальной клинической практики персонифицированные внелегочные признаки у пациентов с БА в зависимости от наличия или отсутствия ожирения и построить по ним модель контроля БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одномоментное наблюдательное исследование были включены пациенты 18 лет и старше с установленным диагнозом «Бронхиальная астма» (J45) на основании критериев GINA (2022)⁶. Работа выполнена на кафедре терапевтических дисциплин ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России. Протокол исследования был одобрен и одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, протокол № 1 от 28.03.2019 г. Все участники подписали информированное добровольное согласие.

За период с 01.04.2019 по 31.12.2022 г. для участия в исследовании оценены 730 пациентов из 7 амбулаторных центров Воронежской и Липецкой областей, находившихся под диспансерным наблюдением с диагнозом БА (J45) (рис.).

Критерии невключения имели 493 пациента. Таким образом, в исследование были включены 237 пациентов с БА (51 мужчина, 186 женщин) в возрасте от 18 до 78 лет, средний возраст – $52,6 \pm 1,3$ года. Большинство пациентов – 75%, имели смешанный

фенотип БА, доля пациентов с аллергической БА составила 10%, неаллергической – 15%.

Пациенты в соответствии с критериями ВОЗ⁷ были разделены по индексу массы тела (ИМТ) на 2 группы: без ожирения – с нормальной и/или избыточной массой тела (ИМТ < 30 кг/м²) – 128 пациентов, с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) – 109 пациентов (рис.).

У всех пациентов оценивались персонифицированные признаки:

- статус курения табака по трем категориям: не курит и не курил в прошлом; курил, но бросил; курит;
- степень тяжести БА согласно клиническим рекомендациям «Бронхиальная астма»⁸;
- контроль БА по ACQ-5⁹ (Asthma Control Questionnaire-5, опросник контроля симптомов астмы); астму считали контролируемой при значении ACQ-5 < 0,75, частично контролируемой 0,75 < ACQ-5 < 1,5, неконтролируемой – ACQ-5 > 1,5;
- ФА оценивалась по опроснику двигательной активности (ОДА23+), содержащему 23 вопроса, при сумме баллов ≥109 ФА считали очень высокой, от 85 до 108 – высокой, от 62 до 84 – умеренной, от 39 до 61 – низкой, ≤38 – очень низкой [7];
- мотивация к ФА – по данным анкеты, предложенной методическими рекомендациями «Обеспечение физической активности граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья» [8]. По результатам анкетирования пациентов относили к одной из трех групп: «физически неактивные и без намерений заниматься» (положительный ответ на вопрос 1), «раздумывающие или пытающиеся заниматься» (положительный ответ на один из вопросов 2–4) и «физические активные» (положительный ответ на один из вопросов 5–8);
- качество жизни оценивали по AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire, опросник качества жизни при астме) [9]. Оценку проводили в баллах по пяти доменам: выраженность симптомов, ограничение активности, эмоциональная сфера, влияние окружающей среды, общий показатель.

Группы сравнивались по демографическим данным (возраст, пол), статусу курения, степени тяжести БА, уровню контроля БА, уровню ФА и мотивации к ней, качеству жизни. Произведена оценка влияния изученных показателей на уровень контроля БА.

Также проводился анализ в подгруппах: оценивался уровень контроля бронхиальной астмы в зависимости от статуса курения и двигательной

⁵ Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022 update). <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (дата обращения: 10.10.2022).

⁶ Там же.

⁷ WHO. Obesity and Overweight Factsheet <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 10.10.2022).

⁸ Клинические рекомендации – Бронхиальная астма – 2021. Утверждены Минздравом РФ. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/359_2 (дата обращения: 10.10.2022).

⁹ Там же.

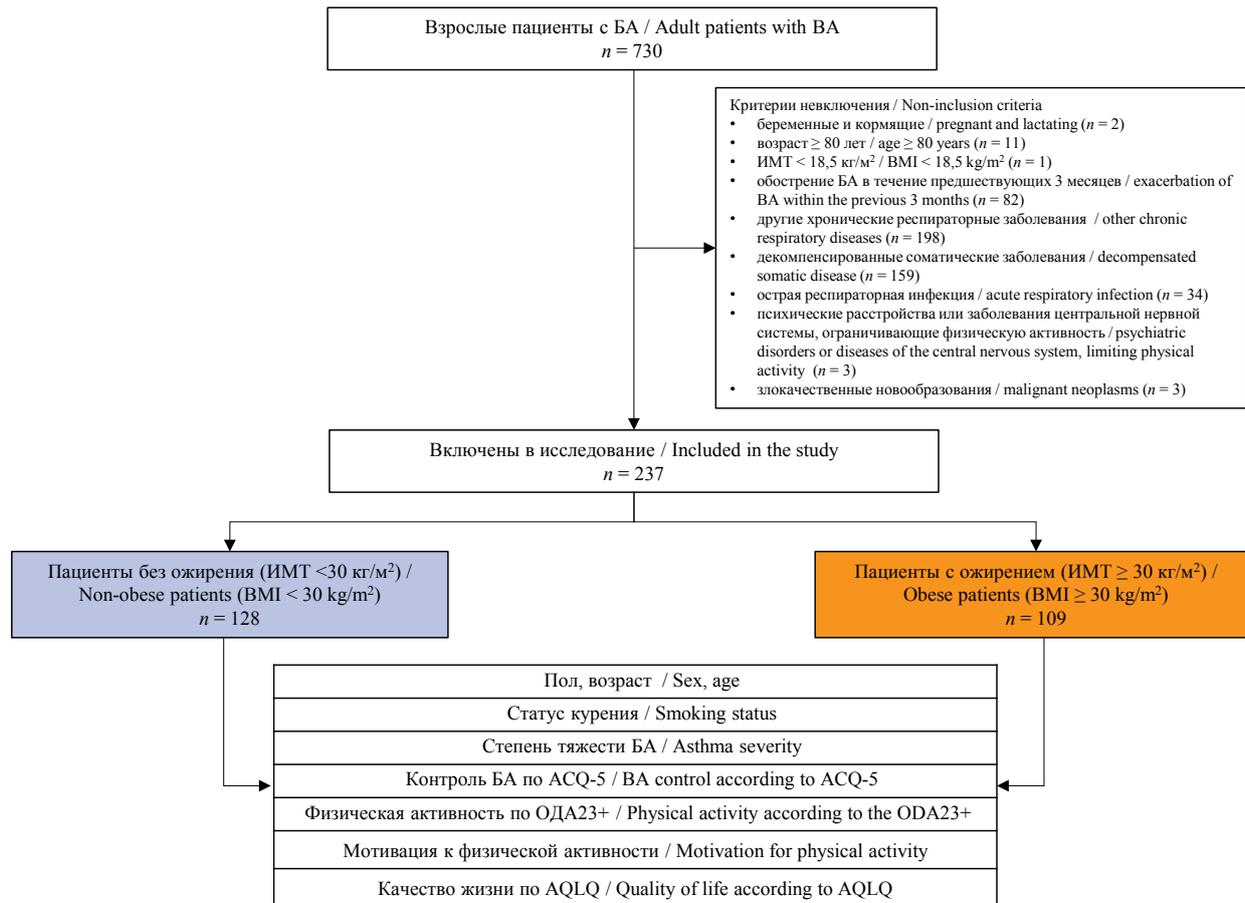


РИС. Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование.

FIG. Study enrollment flowchart.

Примечание: БА – бронхиальная астма; ИМТ – индекс массы тела; ACQ-5 – Asthma Control Questionnaire-5, опросник контроля симптомов астмы; ОДА23+ – опросник двигательной активности; AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire, опросник качества жизни при астме.

Note: BA – Bronchial asthma; BMI – body mass index; ACQ-5 – Asthma Control Questionnaire-5; ODA23+ – motor activity questionnaire 23+; AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire.

активности по ОДА23+ и уровень двигательной активности по ОДА23+ в зависимости от пола.

Статистическая обработка данных

Все анализируемые показатели проверялись на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Вычислялись 95% доверительные интервалы (ДИ). При сравнении групп для анализа непрерывных данных применялся *t*-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) и критерий Манна – Уитни (при распределении, отличном от нормального). Для анализа качественных переменных строились частотные таблицы, для сравнения групп использовался критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Для выявления и оценки взаимосвязи исследуемых показателей применялся коэффициент корреляции Пирсона (*r* – при нормальном распределении значений показателя) и ранговый коэффициент корреляции Спирмена (*ρ* – для показателей, не соответствующих нормальному распределению). Для оценки силы корреляционной

связи использовалась шкала Чеддока: слабая – от 0,1 до 0,3; умеренная – от 0,3 до 0,5; заметная – от 0,5 до 0,7; высокая – от 0,7 до 0,9; весьма высокая (сильная) – от 0,9 до 1,0.

С целью оценки степени влияния на исследуемый результативный показатель (степень контроля – баллы по ACQ-5) выделенных в результате исследования факторов строилась линейная регрессионная модель, на основе которой рассчитывались коэффициенты эластичности \mathcal{E}_j (показывающие, на сколько процентов в среднем изменяется зависимый показатель с изменением признака-фактора на один процент при фиксированном положении других факторов), β -коэффициенты (позволяющие сравнить влияние колеблемости различных факторов на вариацию исследуемого показателя и выявить факторы, в развитии которых заложены наибольшие резервы изменения результативного показателя) и Δ -коэффициенты (оценивающие долю влияния каждого фактора в суммарном влиянии факторов). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Статистический анализ проводился с использованием прикладных программ MS Excel 2013 (Microsoft, США), Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) и Statgraphics Centurion XVIII (Version 18.2.14; Statgraphics Technologies, Inc, Англия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Группы с ожирением и без ожирения были сопоставимы по полу и возрасту, средний возраст включенных в исследование пациентов составил 53 года, в обеих группах преобладали женщины – 78–79%.

Распределение по степени тяжести БА статистически значимо различалось в группах: среди пациентов с ожирением половина имела среднюю и треть – тяжелую степень, у пациентов без ожирения более половины (58%) имели легкую степень.

Уровень контроля БА по ACQ-5 в изученных группах значимо различался: в группе с ожирением никто из пациентов не имел контролируемую БА, у 2/3 пациентов заболевание было неконтролируемым и у 1/3 – частично контролируемым; в группе без ожирения у 86% БА была полностью или частично контролируемая.

Высокая или умеренная двигательная активность по ODA23+ отмечена у 88% в группе без ожирения

Таблица 1. Основные характеристики и различия двух групп пациентов
Table 1. Main characteristics and differences of the two groups of patients

Характеристика / Characteristic	Пациенты без ожирения / Non-obese patients n = 128	Пациенты с ожирением / Obese patients n = 109	Значение p / p value
Пол, мужчины / Sex, man, n (%)	27 (21,1)	24 (22,0)	n.s.
Пол, женщины / Sex, women, n (%)	101 (78,9)	85 (78,0)	n.s.
Возраст, лет / Age, years	52,1 ± 9,5	54,0 ± 9,2	n.s.
Статус курения / Smoking status, n (%)			
не курит и не курил в прошлом / non-smoker	87 (68)	87 (79,8)	<0,05
курил, но бросил / ex-smoker	26 (20,3)	18 (16,5)	n.s.
курит / smoker	15 (11,7)	4 (3,7)	<0,05
Степень тяжести БА / Asthma severity, n (%)			
легкая / mild	74 (57,8)	17 (15,6)	<0,001
средняя / moderate	37 (28,9)	54 (49,5)	<0,01
тяжелая / severe	17 (13,3)	38 (34,9)	<0,001
ACQ-5, баллы / ACQ-5, scores	1,02 ± 0,49	1,83 ± 0,55	<0,0001
контролируемая / controlled, n (%)	33 (25,8)	0	<0,001
частично контролируемая / partially controlled, n (%)	77 (60,2)	37 (33,9)	<0,001
неконтролируемая / uncontrolled, n (%)	18 (14)	72 (66,1)	<0,001
ОДА23+ / ODA23+, n (%)			
высокая / high	71 (55,5)	6 (5,5)	<0,001
умеренная / moderate	42 (32,8)	45 (41,3)	n.s.
низкая / low	14 (10,9)	53 (48,6)	<0,001
очень низкая / very low	1 (0,8)	5 (4,6)	n.s.
Уровень мотивации к ФА / Level of motivation for physical activity, n (%)			
физически неактивные и без намерений заниматься / physically inactive and with no intention of exercising	29 (22,7)	38 (34,9)	n.s.
раздумывающие или пытающиеся заниматься / thinking about or trying to exercise	54 (42,2)	45 (41,3)	n.s.
физически активные / physically active	45 (35,1)	26 (23,8)	n.s.
Качество жизни по AQLQ, баллы / Quality of life AQLQ, scores			
выраженность симптомов / severity of symptoms	4,84 ± 0,22	3,54 ± 0,2	<0,0001
ограничение активности / activity limitations	5,31 ± 0,23	3,73 ± 0,2	<0,0001
эмоциональная сфера / emotional wellbeing	4,12 ± 0,25	3,73 ± 0,23	<0,05
влияние окружающей среды / environmental Exposure	4,39 ± 0,22	3,54 ± 0,22	<0,0001
общий показатель / total score	4,75 ± 0,21	3,64 ± 0,17	<0,0001

Примечание: n.s. – not significant, не значимо; БА – бронхиальная астма; ACQ-5 – Asthma Control Questionnaire-5, опросник контроля симптомов астмы; ODA23+ – опросник двигательной активности; ФА – физическая активность; AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire, опросник качества жизни при астме.

Note: n.s. – not significant; ACQ-5 – Asthma Control Questionnaire-5; ODA23+ – motor activity questionnaire 23+; AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire.

и у 47% – с ожирением, разница статистически значима.

Группы не различались по уровню мотивации к ФА: 41–42% в группах относились к категории «раздумывающие или пытающиеся заниматься», и от ¼ до ½ принадлежали к категории «физически активных», аналогичную долю составили «физически неактивные».

Качество жизни по AQLQ по всем оцененным доменам было статистически значимо ниже у пациентов с ожирением.

В обеих группах не курящие составляли большую часть с преобладанием в группе с ожирением: 79,8% vs. 68% ($p < 0,05$), курящих было больше в группе без ожирения (11,7% vs. 3,7%, $p < 0,05$).

Влияние статуса курения на контроль БА представлено в таблице 2.

При любом статусе курения степень контроля БА была выше у пациентов без ожирения.

При этом в подгруппе некурящих пациентов без ожирения контролируемая БА регистрировалась чаще, чем в других подгруппах, в подгруппах

курящих и экс-курящих наиболее часто наблюдалась частично контролируемая БА, доля пациентов с неконтролируемой БА не зависела от статуса курения. У пациентов с ожирением во всех подгруппах по статусу курения преобладали пациенты с неконтролируемой БА; взаимосвязи между контролем БА и статусом курения не выявлено.

Зависимость уровня двигательной активности по ODA23+ от пола представлена в таблице 3.

В группе без ожирения среди мужчин по сравнению с женщинами было значимо больше пациентов с высокой и умеренной двигательной активностью по сравнению с низкой и очень низкой двигательной активностью. У пациентов с ожирением зависимости уровня двигательной активности от пола не установлено, при этом по сравнению с пациентами без ожирения как у мужчин, так и женщин статистически значимо чаще отмечался низкий уровень двигательной активности и реже – высокий.

Уровень контроля БА был ассоциирован с уровнем двигательной активности в обеих группах (табл. 4).

Таблица 2. Уровень контроля бронхиальной астмы по ACQ-5 в зависимости от статуса курения
Table 2. The level of asthma control according to ACQ-5 depending on smoking status

Характеристика / Characteristic	Пациенты без ожирения /	Пациенты с ожирением /	Значение p / p value
	Non-obese patients $n = 128$	Obese patients $n = 109$	
Не курит и не курил в прошлом / non-smoker, n	87	87	
контролируемая / controlled, n (%)	28 (32)	0	<0,001
частично контролируемая / partially controlled, n (%)	45 (52)	31 (36)	<0,05
неконтролируемая / uncontrolled, n (%)	14 (16)	56 (64)	<0,001
Курил, но бросил / ex-smoker, n	26	18	
контролируемая / controlled, n (%)	5 (19)	0	<0,05
частично контролируемая / partially controlled, n (%)	19 (73)	6 (33)	<0,01
неконтролируемая / uncontrolled, n (%)	2 (8)	12 (67)	<0,001
Курит / smoker, n	15	4	
частично контролируемая / partially controlled, n (%)	13 (86,7)	0	<0,001
неконтролируемая / uncontrolled, n (%)	2 (13,3)	4 (100)	<0,001
Значение p / p value	<0,05	n.s.	

Примечание: ACQ-5 – Asthma Control Questionnaire-5, опросник контроля симптомов астмы; n.s. – not significant, не значимо.

Note: ACQ-5 – Asthma Control Questionnaire-5; n.s. – not significant.

Таблица 3. Уровень двигательной активности по ODA23+ в группах в зависимости от пола
Table 3. Physical activity according to ODA23+ depending on sex

Подгруппы / Subgroups	Пациенты без ожирения /		Пациенты с ожирением /	
	Non-obese patients		Obese patients	
	Мужчины / Men $n = 27$	Женщины / Women $n = 101$	Мужчины / Men $n = 24$	Женщины / Women $n = 85$
Уровень двигательной активности по ODA23+ / Level of physical activity according to ODA23+, n				
высокая / high	19	48	2 ^a	7 ^a
умеренная / moderate	7	34	10	30
низкая / low	0	19	10 ^a	44 ^a
очень низкая / very low	1	0	2	4
Значение p / p value	<0,05		n.s.	

Примечание: ^a $p < 0,01$ при сравнении с пациентами без ожирения; ODA23+ – опросник двигательной активности; n.s. – not significant, не значимо.

Note: ^a $p < 0.01$ comparison with non-obese patients; ODA23+ – motor activity questionnaire 23+; n.s. – not significant.

Таблица 4. Уровень контроля бронхиальной астмы по ACQ-5 в зависимости от двигательной активности по ОДА23+
Table 4. Asthma control according to ACQ-5 depending on physical activity according to ODA23+

Подгруппы / Subgroups	Пациенты без ожирения / Non-obese patients			Пациенты с ожирением / Obese patients	
	К / С n = 33	ЧК / РС n = 77	НК / УС n = 18	ЧК / РС n = 37	НК / УС n = 72
Уровень двигательной активности по ОДА23+ / Level of physical activity according to ODA23+, n					
высокая / high	21	46	0	5 ^a	4
умеренная / moderate	10	24	7	22 ^b	18
низкая / low	2	7	10	10 ^a	44
очень низкая / very low	0	0	1	0	6
Значение p / p value		<0,01		<0,001	

Примечание: ^a p < 0,05, ^b p < 0,01, при сравнении с соответствующей подгруппой по уровню двигательной активности пациентов без ожирения; ACQ-5 – Asthma Control Questionnaire-5, опросник контроля симптомов астмы; ОДА23+ – опросник двигательной активности; К – контролируемая (ACQ-5 < 0,75); ЧК – частично контролируемая (0,75 < ACQ-5 < 1,5); НК – не контролируемая (ACQ-5 > 1,5).

Note: ^a p < 0.05, ^b p < 0.01, when compared with the corresponding subgroup in terms of motor activity of patients without obesity; ACQ-5 – Asthma Control Questionnaire-5; ODA23+ – motor activity questionnaire 23+; C – controlled (ACQ-5 < 0.75); PC – partially controlled (0.75 < ACQ-5 < 1.5); UC – uncontrolled (ACQ-5 > 1.5).

Таблица 5. Результаты оценки значимости коэффициентов регрессионного уравнения
Table 5. Results of logistic regression analysis

	Коэффициент модели / Model coefficient	Стандартная ошибка / Standard error	t-статистика / t-statistics	Значение p / p value
Константа / Constant	1,0263	0,3045	3,3705	<0,001
Пол (0 = м 1 = ж) / Sex (0 = m 1 = f)	-0,0529	0,078	-0,6609	n.s.
ОДА23+ , баллы / ODA23+, scores	-0,0126	0,0022	-5,7671	<0,0001
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	0,0407	0,006	6,7816	<0,0001
Курение (0 = не курит и не курил в прошлом; 1 = курил, но бросил; 2 = курит) / Smoking status (0 = non-smoker; 1 = ex-smoker; 2 = smoker)	0,1364	0,0537	2,5395	<0,05

Примечание: ОДА23+ – опросник двигательной активности; ИМТ – индекс массы тела.
 Note: ODA23+ – motor activity questionnaire 23+; BMI – body mass index.

В группе без ожирения у 21 (64%) пациента с контролируемой БА уровень двигательной активности был высоким и у 10 (30%) умеренным. В подгруппе с частично контролируемой БА более чем у половины пациентов без ожирения – у 46 (60%) и только у 5 (14%) с ожирением уровень двигательной активности был высоким (p < 0,001). В подгруппе с неконтролируемой БА пациенты как с ожирением, так и без ожирения чаще имели низкий или очень низкий уровень двигательной активности 50 (69%) и 11 из 18 соответственно.

Модель уровня контроля астмы

Для оценки взаимосвязи персонифицированных признаков – пол, уровень двигательной активности, ИМТ, статус курения – с уровнем контроля астмы (баллом ACQ-5) была построена линейная регрессионная модель.

Результаты оценки значимости коэффициентов регрессионного уравнения представлены в таблице 5, из которой видно, что коэффициент для параметра «пол» является статистически незначимым, то есть пол пациента не вносит значимого вклада в изменение значения ACQ5.

Уравнение модели:

$$ACQ5 \text{ (баллы)} = 1,0263 - 0,0529 \times \text{Пол (0 = м, 1 = ж)} - 0,0126 \times \text{ОДА23+ (баллы)} + 0,0407 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + 0,1364 \times \text{Курение (0 = не курит и не курил в прошлом; 1 = курил, но бросил; 2 = курит)}$$

Для сравнительной оценки степени влияния каждого из выделенных факторов на общий балл ACQ-5 были рассчитаны коэффициенты эластичности (ϵ_j), β -коэффициенты и Δ -коэффициенты (табл. 6).

Из представленных данных видно, что основное влияние на уровень контроля БА по ACQ-5 оказывают два фактора: уровень ФА (ОДА23+) и ИМТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования демонстрируют, что контролируемое течение БА отмечалось только у 25,8% пациентов без ожирения, у лиц с ожирением значимо чаще наблюдалась неконтролируемая БА. Хорошо известно, что уровень контроля влияет на степень тяжести БА, в нашем исследовании половина пациентов с ожирением имела среднюю и треть – тяжелую степень, а более половины (58%) пациентов без ожирения имели легкую степень БА.

Таблица 6. Значения коэффициентов эластичности (α_j), β -коэффициентов и Δ -коэффициентов и их рангов
Table 6. Values of elasticity coefficients (α_j), β -coefficients and Δ -coefficients and their ranks

Параметр / Parameter	Значения коэффициентов / Coefficient value			Ранг факторов по величине коэффициентов / Rank of factors by the value of the coefficients			Общий ранг / Overall rank
	α_j	β_j	Δ_j	α_j	β_j	Δ_j	
Пол / Sex	0,0082	0,0341	0,0056	4	4	3	4
ОДА23+ / ODA23+	0,6489	0,3497	0,4467	2	2	2	2
ИМТ / BMI	0,8857	0,4163	0,5429	1	1	1	1
Курение / Smoking status	0,0339	0,1333	0,0047	3	3	4	3

Примечание: ОДА23+ – опросник двигательной активности; ИМТ – индекс массы тела.

Note: ODA23+ – motor activity questionnaire 23+; BMI – body mass index.

Наши результаты сопоставимы с данными других исследователей, продемонстрировавших негативное влияние ожирения на контроль БА. Так, С. Irani и соавт. показали, что наличие ожирения уменьшает в 7,6 раза шансы контроля астмы по сравнению с нормальным весом (скорректированное отношение шансов 0,131; 95% ДИ 0,035–0,485) [10]. В работах других исследователей также была изучена взаимосвязь ожирения и БА и показано, что ожирение ассоциировано как с увеличением распространенности БА, так и с худшими исходами заболевания [11, 12].

Анализ персонифицированных признаков показал, что, кроме ожирения, негативное влияние на контроль БА оказывает низкая ФА. Обзоры литературы по БА и аэробным упражнениям показали, что пациенты с БА реже занимаются ФА, чем лица без БА [13]. В нашем исследовании было выявлено, что уровень контроля БА ассоциирован с уровнем двигательной активности: большинство пациентов в группе без ожирения – 88% имели высокую или умеренную двигательную активность по ОДА23+ (преобладал у мужчин), в группе без ожирения такой уровень двигательной активности наблюдался значительно реже – у 47% и в равной степени как у мужчин, так и у женщин.

При этом уровень мотивации к ФА в группах не отличался: «физически неактивные и без намерений заниматься» составляли 22,7 и 34,9%, «физически активные» – 23,8 и 35,1%. Следует отметить, что значительная часть пациентов в обеих группах – 41 и 42% относились к категории «раздумывающие или пытающиеся заниматься», что позволяет рассматривать их как целевую группу для коррекции уровня ФА.

Существующие литературные данные о влиянии увеличения ФА на контроль астмы противоречивы, однако исследования, проведенные в последние годы, показывают, что ФА улучшает контроль БА. Так, по данным J.M. Grosbois и соавт. [14], увеличение ФА позволяет лучше контролировать симптомы БА, ассоциировано с улучшением функциональных легочных тестов, меньшим количеством обострений и обращений за медицинской помощью.

В исследовании P.D. Freitas и соавт. [15] установлено, что у пациентов с ожирением и БА, которые увеличили ФА, улучшилось общее состояние здоровья, они лучше контролировали симптомы БА, снизились проявления депрессии, улучшилось качество сна. В нашем исследовании качество жизни по AQLQ по всем оцененным доменам было статистически значимо ниже у пациентов с ожирением. В систематическом обзоре L. Cordova-Rivera [16] также было продемонстрировано, что более высокие уровни ФА ассоциированы с лучшим контролем астмы, улучшением функциональных легочных тестов и общего самочувствия, а также с уменьшением количества обострений.

Вслед за GINA¹⁰ Федеральные клинические рекомендации 2021 «Бронхиальная астма»¹¹ содержат положение о том, что курение является важным фактором риска будущих обострений БА, с одной стороны, а с другой – очевидным триггером приступов удушья. В нашем исследовании большинство пациентов не курили на момент исследования: в группе с ожирением – 79,8%, без ожирения – 68% ($p < 0,05$). Контролируемая БА у пациентов без ожирения чаще регистрировалась у некурящих, частично контролируемая – у курящих и экс-курящих.

В исследовании A. Tiotiu и соавт., 2021 г. [17], было продемонстрировано, что функция легких у бросивших курить хуже, чем у некурящих, но при этом средние значения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) были выше, чем в группе курящих с астмой, что подтверждает данные Chaudhuri R., 2006 г. [18], которые показали, что у пациентов с астмой, которые бросили курить, наблюдалось значительное улучшение функции легких и меньшее снижение ОФВ1, если они продолжали лечение ингаляционными кортикостероидами. У курящих пациентов с астмой клинические и функциональные показатели дыхания хуже, чем у некурящих и бросивших курить, что подтверждает важность отказа от курения в этой популяции [17, 19].

¹⁰ Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022 update). <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (дата обращения: 10.10.2022).

¹¹ Клинические рекомендации – Бронхиальная астма – 2021. Утверждены Минздравом РФ. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2 (дата обращения: 10.10.2022).

При изучении пациентов в зависимости от статуса курения степень контроля БА была выше у пациентов без ожирения во всех подгруппах: «не курит и не курил в прошлом», «курил, но бросил», «курит». У пациентов с ожирением взаимосвязи между контролем БА и статусом курения не выявлено: во всех подгруппах по статусу курения преобладали пациенты с неконтролируемой БА. Следует отметить, что в подгруппе некурящих пациентов без ожирения контролируемая БА регистрировалась значительно чаще, чем в подгруппах курящих и экс-курильщиков. Хорошо известно, что курение оказывает значимое влияние на течение астмы, являясь модифицируемым фактором риска для контроля симптомов и обострения [20], поэтому особенно важно учитывать эти модифицируемые признаки при сочетании с ожирением. Наши результаты показали что, несмотря на то что по результатам оценки значимости коэффициентов регрессионного уравнения максимальное значение в отсутствии контроля БА имеют ожирение и уровень ФА, курение также вносит определенный вклад в многофакторную модель уровня контроля БА.

В нашем исследовании не было выявлено влияния пола на контроль БА. Данные литературных источников по этому вопросу противоречивы: так, например, в исследовании G. Ciprandi и соавт. [21] различий в оценке контроля и степени тяжести астмы между мужчинами и женщинами не было, а различия в функции легких не имели клинического значения. В то же время в исследовании G.C. Forte и соавт. доля пациентов с неконтролируемой астмой была выше среди женщин, чем среди мужчин [22]. В GINA¹² нет данных о зависимости контроля заболевания от пола

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.В. Трибунцева, Г.Г. Прозорова внесли основной вклад в разработку концепции статьи, участвовали в сборе и анализе данных, подготовили текст статьи. А.В. Будневский участвовал в разработке концепции статьи. О.Н. Чопоров участвовал в статистической обработке данных, подготовке материалов для публикации. С.А. Кожевникова провела анализ данных, участвовала в подготовке материалов для публикации. И.А. Олышева провела анализ данных литературы, написала часть текста статьи. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Hansen E.S.H., Pitzner-Fabricius A., Toennesen L.L., et al. Effect of aerobic exercise training on asthma in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2020 Jul 30; 56(1): 2000146. <https://doi.org/10.1183/13993003.00146-2020>. PMID: 32350100
- 2 Tashiro H., Shore S.A. Obesity and severe asthma. *Allergol Int.* 2019 Apr; 68 (2): 135–142. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.10.004>. PMID: 30509734

у взрослых, но отмечено, что среди детей лучший контроль отмечается у девочек.

Исходя из полученной модели для достижения оптимального контроля БА необходим персонализированный подход с побуждением к увеличению ФА, снижению массы тела и отказу от курения, при этом значительная часть пациентов потенциально готова к изменениям. Осуществление такого подхода возможно реализовать в рамках Школ для пациентов с БА, где помимо освещения техники ингаляций, оценки уровня комплаентности, анализа терапии сопутствующих заболеваний целесообразно включать оценку и коррекцию персонализированных признаков.

Исследование выполнено в условиях реальной клинической практики, что позволяет применять его результаты к аналогичным группам пациентов. К ограничениям исследования следует отнести небольшую выборку пациентов и дизайн исследования. В дальнейших проспективных исследованиях целесообразно изучить влияние увеличения ФА на снижение веса и контроль БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для достижения оптимального контроля БА необходим персонализированный подход с выделением клинически значимых, поддающихся лечению индивидуальных внелегочных признаков, к которым относятся ожирение, низкая ФА, курение. Значительная часть пациентов имеет достаточно высокую мотивацию к увеличению ФА, что необходимо учитывать в формировании индивидуальных лечебных программ у пациентов с БА и ожирением.

AUTHOR CONTRIBUTION

Ludmila V. Tribuntceva, Galina G. Prozorova made the major contribution to the concept of the article, participated in the collection and analysis of the data, wrote the text, agreed to take responsibility for all aspects of the work. Andrey V. Budnevsky made the significant contribution to the concept of the article. Oleg N. Choporov participated in statistical data processing, prepared materials for publication. Svetlana A. Kozhevnikova analyzed the data, prepared materials for publication. Irina A. Olysheva studied the literature, wrote a significant part of the text. All authors approved the final version of the publication.

¹² Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022 update). <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (дата обращения: 10.10.2022).

- 3 Jiang D., Wang L., Bai C., et al. Association between abdominal obesity and asthma: a meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 15, 16 2019. <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0333-6>. PMID: 30949213
- 4 McDonald V.M., Gibson P.G. Treatable traits in asthma: moving beyond diagnostic labels. *Med J Aust.* 216: 331–333. <https://doi.org/10.5694/mja2.51464>. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35342966
- 5 Wang G., McDonald V.M., Gibson P.G. Management of severe asthma: from stepwise approach to therapy to treatable traits? *Precis Clin Med.* 2021 Dec 3; 4(4): 293–296. <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbab028>. PMID: 35692859
- 6 McDonald V.M., Hiles S.A., Godbout K., et al. Treatable traits can be identified in a severe asthma registry and predict future exacerbations. *Respirology.* 2019; 24: 37–47. <https://doi.org/10.1111/resp.13389>. PMID: 30230137
- 7 Красницкий В.Б., Аронов Д.М., Джанхотов С.О. Изучение физической активности у больных ИБС с помощью специализированного Опросника Двигательной Активности «ОДА-23+». Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10(8): 90–97. EDN: OMMBHZ
- 8 Бубнова М.Г., Аронов Д.М. Методические рекомендации. Обеспечение физической активности граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья. Под ред. С.А. Бойцова. КардиоСоматика. 2016; 7(1): 5–50. EDN: VTLUAX
- 9 Juniper E.F., Buist A.S., Cox F.M., et al. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest.* 1999; 115(5): 1265–1270. <https://doi.org/10.1378/chest.115.5.1265>. PMID: 10334138
- 10 Irani C., Adib S., Halaby G., et al. Obesity/overweight and asthma control in LEBANESE adults: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 19, 769 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7116-3>. PMID: 31208379
- 11 Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В. и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики бронхиальной астмы в Российской Федерации. Пульмонология. 2018; 28(3): 341–358. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358>. EDN: XWCRRZ
- 12 Mohan A., Grace J., Wang B.R., et al. The effects of obesity in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019 Sep 10; 19(10): 49. <https://doi.org/10.1007/s11882-019-0877-z>. PMID: 31506820
- 13 Sahin H., Naz I. Comparing the effect of pulmonary rehabilitation in patients with uncontrolled and partially controlled asthma. *J Asthma.* 2019 Jan; 56(1): 87–94. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1443468>. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29533692
- 14 Grosbois J.M., Fry S., Tercé G., et al. Apports de l'activité physique et de la réadaptation respiratoire dans l'asthme de l'adulte [Physical activity and pulmonary rehabilitation in adults with asthma]. *Rev Mal Respir.* 2021 Apr; 38(4): 382–394 (In French). <http://doi.org/10.1016/j.rmr.2021.02.065>. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33744072
- 15 Freitas P.D., Silva A.G., Ferreira P.G., et al. Exercise improves physical activity and comorbidities in obese adults with asthma. *Med Sci Sports Exerc.* 2018 Jul; 50(7): 1367–1376. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001574>. PMID: 29432326
- 16 Cordova-Rivera L., Gibson P.G., Gardiner P.A., et al. A systematic review of associations of physical activity and sedentary time with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* (2018) 6: 1968–1981.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.02.027>. PMID: 29510231
- 17 Tiotiu A., Ioan I., Wirth N., et al. The impact of tobacco smoking on adult asthma outcomes. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jan 23; 18(3): 992. <https://doi.org/10.3390/ijerph18030992>. PMID: 33498608
- 3 Jiang D., Wang L., Bai C., et al. Association between abdominal obesity and asthma: a meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 15, 16 2019. <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0333-6>. PMID: 30949213
- 4 McDonald V.M., Gibson P.G. Treatable traits in asthma: moving beyond diagnostic labels. *Med J Aust.* 216: 331–333. <https://doi.org/10.5694/mja2.51464>. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35342966
- 5 Wang G., McDonald V.M., Gibson P.G. Management of severe asthma: from stepwise approach to therapy to treatable traits? *Precis Clin Med.* 2021 Dec 3; 4(4): 293–296. <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbab028>. PMID: 35692859
- 6 McDonald V.M., Hiles S.A., Godbout K., et al. Treatable traits can be identified in a severe asthma registry and predict future exacerbations. *Respirology.* 2019; 24: 37–47. <https://doi.org/10.1111/resp.13389>. PMID: 30230137
- 7 Krasnitskiy V.B., Aronov D.M., Dzhankhotov S.O. Physical activity assessment in coronary heart disease patients: questionnaire ODA-23+. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2011; 10(8): 90–97 (In Russian). EDN: OMMBHZ
- 8 Bubnova M.G., Aronov D.M. Methodic recommendations. Maintaining physical activity of those with limitations in health. Ed. by S.A. Boitsov. *KardioSomatika.* 2016; 7(1): 5–50 (In Russian). EDN: VTLUAX
- 9 Juniper E.F., Buist A.S., Cox F.M., et al. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest.* 1999; 115(5): 1265–1270. <https://doi.org/10.1378/chest.115.5.1265>. PMID: 10334138
- 10 Irani C., Adib S., Halaby G., et al. Obesity/overweight and asthma control in LEBANESE adults: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 19, 769 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7116-3>. PMID: 31208379
- 11 Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudenkov K.V., et al. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. *Pulmonologiya.* 2018; 28(3): 341–358 (In Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358>. EDN: XWCRRZ
- 12 Mohan A., Grace J., Wang B.R., et al. The effects of obesity in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019 Sep 10; 19(10): 49. <https://doi.org/10.1007/s11882-019-0877-z>. PMID: 31506820
- 13 Sahin H., Naz I. Comparing the effect of pulmonary rehabilitation in patients with uncontrolled and partially controlled asthma. *J Asthma.* 2019 Jan; 56(1): 87–94. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1443468>. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29533692
- 14 Grosbois J.M., Fry S., Tercé G., et al. Apports de l'activité physique et de la réadaptation respiratoire dans l'asthme de l'adulte [Physical activity and pulmonary rehabilitation in adults with asthma]. *Rev Mal Respir.* 2021 Apr; 38(4): 382–394 (In French). <http://doi.org/10.1016/j.rmr.2021.02.065>. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33744072
- 15 Freitas P.D., Silva A.G., Ferreira P.G., et al. Exercise improves physical activity and comorbidities in obese adults with asthma. *Med Sci Sports Exerc.* 2018 Jul; 50(7): 1367–1376. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001574>. PMID: 29432326
- 16 Cordova-Rivera L., Gibson P.G., Gardiner P.A., et al. A systematic review of associations of physical activity and sedentary time with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* (2018) 6: 1968–1981.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.02.027>. PMID: 29510231
- 17 Tiotiu A., Ioan I., Wirth N., et al. The impact of tobacco smoking on adult asthma outcomes. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jan 23; 18(3): 992. <https://doi.org/10.3390/ijerph18030992>. PMID: 33498608

- 18 Chaudhuri R., Livingston E., McMahon A.D. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Jul 15; 174(2): 127–133. <https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1589OC>. Epub 2006 Apr 27. PMID: 16645173
- 19 Kiljander T., Poussa T., Helin T., et al. Symptom control among asthmatics with a clinically significant smoking history: a cross-sectional study in Finland. *BMC Pulm Med* 2020, 20(1): 88. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1127-9>. PMID: 32293381
- 20 Tiotiu A.I., Novakova P., Nedeva D., et al. Impact of air pollution on asthma outcomes. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 6212. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176212>. PMID: 32867076
- 21 Ciprandi G., Gallo F. The impact of gender on asthma in the daily clinical practice. *Postgrad Med.* 2018 Mar; 130(2): 271–273. <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1430447>. Epub 2018 Jan 24. PMID: 29350578
- 22 Forte G.C., Hennemann M.L., Dalcin P.T.R. Asthma control, lung function, nutritional status, and health-related quality of life: differences between adult males and females with asthma. *J Bras Pneumol.* 2018 Jul-Aug; 44(4): 273–278. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000216>. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29947717
- 18 Chaudhuri R., Livingston E., McMahon A.D. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Jul 15; 174(2): 127–133. <https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1589OC>. Epub 2006 Apr 27. PMID: 16645173
- 19 Kiljander T., Poussa T., Helin T., et al. Symptom control among asthmatics with a clinically significant smoking history: a cross-sectional study in Finland. *BMC Pulm Med* 2020, 20(1): 88. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1127-9>. PMID: 32293381
- 20 Tiotiu A.I., Novakova P., Nedeva D., et al. Impact of air pollution on asthma outcomes. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 6212. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176212>. PMID: 32867076
- 21 Ciprandi G., Gallo F. The impact of gender on asthma in the daily clinical practice. *Postgrad Med.* 2018 Mar; 130(2): 271–273. <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1430447>. Epub 2018 Jan 24. PMID: 29350578
- 22 Forte G.C., Hennemann M.L., Dalcin P.T.R. Asthma control, lung function, nutritional status, and health-related quality of life: differences between adult males and females with asthma. *J Bras Pneumol.* 2018 Jul-Aug; 44(4): 273–278. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000216>. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29947717

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Трибунцева Людмила Васильевна , канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой терапевтических дисциплин ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3617-8578>

Будневский Андрей Валериевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, проректор по научно-инновационной-деятельности ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>

Прозорова Галина Гаральдовна, д-р мед. наук, профессор кафедры терапевтических дисциплин ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8675-1590>

Чопоров Олег Николаевич, д-р техн. наук, профессор, проректор по цифровой трансформации ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3176-499X>

Кожевникова Светлана Алексеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапевтических дисциплин ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9497-2916>

Олышева Ирина Александровна, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапевтических дисциплин ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9125-1969>

Ludmila V. Tribuntceva , Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Therapeutic Disciplines, Advanced Training Institute, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3617-8578>

Andrey V. Budnevsky, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Vice-Rector for Science and Innovation, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>

Galina G. Prozorova, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Department of Therapeutic Disciplines, Advanced Training Institute, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8675-1590>

Oleg N. Choporov, Dr. of Sci. (Technical Sciences), Professor, Vice-Rector for Digital Transformation, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3176-499X>

Svetlana A. Kozhevnikova, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Therapeutic Disciplines, Advanced Training Institute, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9497-2916>

Irina A. Olysheva, Cand. of Sci. (Medicine), Assistant Professor, Department of Therapeutic Disciplines, Advanced Training Institute, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9125-1969>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Оригинальная статья / Original article

УДК 616.61-006.6-089.163:616-073.756.8

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.1.39-49>

Сегментация почечных структур по изображениям контрастной компьютерной томографии с помощью сверточной нейронной сети

И.М. Черненький✉, М.М. Черненький, Д.Н. Фиев, Е.С. Сирота

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Цель. Разработать нейронную сеть для построения 3D-моделей образований почек и прилежащих структур.

Материалы и методы. Использованы DICOM данные 41 пациента с образованием почек. Данные включали все фазы мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием. Для обучения отобрано 32 наблюдения, для валидации – 9 наблюдений. На этапе разметки брались артериальная, венозная и экскреторная фазы, проводилась аффинная регистрация для совместного совпадения расположения почек и удаление шумов с помощью медианного фильтра и фильтра нелокальных средних. Затем были размечены маски артерий, вен, мочеточников, паренхимы почки и образований паренхимы. Моделью являлась архитектура SegResNet. Для оценки качества сегментации сравнивалась метрика Дайса с моделями ANet, DynUNet и с тремя вариантами модели nnU-Net (lowres, fullres, cascade).

Результаты. На валидационной выборке значение метрики Дайса архитектуры SegResNet составило: для нормальной паренхимы почки – 0,89, образований почки – 0,58, артерий – 0,86, вен – 0,80, мочеточников – 0,80. Получены средние значения метрики Дайса для SegResNet, ANet и DynUNet – 0,79; 0,67 и 0,75 соответственно. При сравнении с моделью nnU-Net метрика Дайса была больше для паренхимы почки у SegResNet – 0,89 по сравнению с тремя вариантами модели: lowres – 0,69, fullres – 0,70, cascade – 0,69. При этом для образований паренхимы почки метрика Дайса была сопоставимой: для SegResNet – 0,58, для nnU-Net fullres – 0,59; lowres и cascade имели меньшие значения метрики Дайса – 0,37 и 0,45 соответственно.

Заключение. Полученная нейронная сеть SegResNet хорошо находит сосуды и паренхиму. Образования почек определяются труднее, возможно, из-за малых размеров и наличия ложных срабатываний сети. Планируется увеличение размера выборки до 300 наблюдений и использование операций постобработки для улучшения модели.

Ключевые слова: нейронная сеть; опухоль почек; компьютерная томография; 3D-моделирование; искусственный интеллект

Рубрики MeSH:

ПОЧЕК НОВООБРАЗОВАНИЯ – ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ

ПОЧЕК НОВООБРАЗОВАНИЯ – ХИРУРГИЯ

ПОЧКИ – ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ

ПОЧКИ – ПАТОЛОГИЯ

ПОЧКИ – ХИРУРГИЯ

ТОМОГРАФИЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ МУЛЬТИДЕТЕКТОРНАЯ

ТРЕХМЕРНОГО ИЗОБРАЖЕНИЯ ПОСТРОЕНИЕ

ОПЕРАЦИИ ПЛАНИРОВАНИЕ

Для цитирования: Черненький И.М., Черненький М.М., Фиев Д.Н., Сирота Е.С. Сегментация почечных структур по изображениям контрастной компьютерной томографии с помощью сверточной нейронной сети. Сеченовский вестник. 2023; 14(1): 39–49. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.1.39-49>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Черненький Иван Михайлович, инженер-программист центра нейросетевых технологий Института урологии и репродуктивных систем человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия
Тел.: +7 (926) 897-53-41
E-mail: chernenkiy_i_m@staff.sechenov.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Благодарности. Авторы выражают благодарность институту компьютерных наук и математического моделирования Сеченовского Университета за доступ к вычислительному кластеру.

Поступила: 16.12.2022

Принята: 23.01.2023

Дата печати: 30.03.2023

Segmentation of renal structures based on contrast computed tomography scans using a convolutional neural network

Ivan M. Chernenkiy✉, Michail M. Chernenkiy, Dmitry N. Fiev, Evgeny S. Sirota
*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia*

Abstract

Aim. Develop a neural network to build 3D models of kidney neoplasms and adjacent structures.

Materials and methods. DICOM data (Digital Imaging and Communications in Medicine standard) from 41 patients with kidney neoplasms were used. Data included all phases of contrast-enhanced multispiral computed tomography. We split the data: 32 observations for the training set and 9 – for the validation set. At the labeling stage, the arterial, venous, and excretory phases were taken, affine registration was performed to jointly match the location of the kidneys, and noise was removed using a median filter and a non-local means filter. Then the masks of arteries, veins, ureters, kidney parenchyma and kidney neoplasms were marked. The model was the SegResNet architecture. To assess the quality of segmentation, the Dice score was compared with the AHNet, DynUNet models and with three variants of the nnU-Net (lowres, fullres, cascade) model.

Results. On the validation subset, the values of the Dice score of the SegResNet architecture were: 0.89 for the normal parenchyma of the kidney, 0.58 for the kidney neoplasms, 0.86 for arteries, 0.80 for veins, 0.80 for ureters. The mean values of the Dice score for SegResNet, AHNet and DynUNet were 0.79; 0.67; and 0.75, respectively. When compared with the nnU-Net model, the Dice score was greater for the kidney parenchyma in SegResNet – 0.89 compared to three model variants: lowres – 0.69, fullres – 0.70, cascade – 0.69. At the same time, for the neoplasms of the parenchyma of the kidney, the Dice score was comparable: for SegResNet – 0.58, for nnU-Net fullres – 0.59; lowres and cascade had lower Dice score of 0.37 and 0.45, respectively.

Conclusion. The resulting SegResNet neural network finds vessels and parenchyma well. Kidney neoplasms are more difficult to determine, possibly due to their small size and the presence of false alarms in the network. It is planned to increase the sample size to 300 observations and use post-processing operations to improve the model.

Keywords: neural network; kidney neoplasms; CT scan; 3D modeling; artificial intelligence

MeSH terms:

KIDNEY NEOPLASMS – DIAGNOSTIC IMAGING

KIDNEY NEOPLASMS – SURGERY

KIDNEY – DIAGNOSTIC IMAGING

KIDNEY – PATHOLOGY

KIDNEY – SURGERY

MULTIDETECTOR COMPUTED TOMOGRAPHY

IMAGING, THREE-DIMENSIONAL

OPERATIONS SCHEDULING

For citation: Chernenkiy I.M., Chernenkiy M.M., Fiev D.N., Sirota E.S. Segmentation of renal structures based on contrast computed tomography scans using a convolutional neural network. *Sechenov Medical Journal*. 2023; 14(1): 39–49. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.1.39-49>

CONTACT INFORMATION:

Ivan M. Chernenkiy, software engineer, Center for Neural Network Technologies, Institute of Urology and Human Reproductive Systems, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: + 7 (926) 897-53-41

E-mail: chernenkiy_i_m@staff.sechenov.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Acknowledgments. Authors express their gratitude to the Institute of Computer Science and Mathematical Modeling of Sechenov University for access to the computing cluster.

Received: 16.12.2022

Accepted: 23.01.2023

Date of publication: 30.03.2023

Список сокращений:

DICOM – Digital Imaging and Communications in Medicine, медицинский отраслевой стандарт создания, хранения, передачи и визуализации цифровых медицинских

изображений и документов обследованных пациентов
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
ИИ – искусственный интеллект

По данным статистики Всемирной организации здравоохранения рак почки по количеству заболевших в 2020 г. (431 288 случаев) занимает 14-е место среди всех злокачественных новообразований¹. В России за период с 2012 по 2017 г. стандартизованные показатели заболеваемости увеличились на 13,8% у мужчин (с 12,3 до 14 на 100 тыс. населения, мировой стандарт) и на 16,4% у женщин (6,7 и 7,8 на 100 тыс. населения). В 2017 г. в России было зарегистрировано 24,8 тыс. новых случаев рака почки (3% среди всех злокачественных новообразований, 7-е ранговое место) [1].

Для обнаружения хирургических заболеваний почек предложено множество различных алгоритмов глубокого машинного обучения. Так, в работе J. Verma и соавт. с целью верификации конкрементов почки на основании ультразвуковой визуализации были применены алгоритмы ближайших соседей и машины опорных векторов [2]. В другом исследовании S. Sudharson и соавт. [3] применили предобученные модели архитектур ResNet-101, ShuffleNet и MobileNetv2 для извлечения первичных признаков и в качестве классификатора использовали машину опорных векторов для обнаружения кист, опухолей и конкрементов на основе анализа ультразвуковой картины, при этом точность в работе составила 96,54%. Большую популярность для оценки качества работы алгоритмов в определении опухоли по данным DICOM изображений (Digital Imaging and Communications in Medicine, медицинский отраслевой стандарт создания, хранения, передачи и визуализации цифровых медицинских изображений и документов обследованных пациентов)

мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) приобрело соревнование KiTS21, основанное на наборе из 300 нативных снимков МСКТ с разным шагом срезов².

Для автоматической сегментации лучевых методов визуализации в мире наибольшее число исследований выполняется посредством архитектуры UNet [4]. Так, в работе A. Golts и соавт. [5] использован каскад 3D UNet архитектуры для уточнения маски. В исследовании Z. Zhao и соавт. [6] применялся двухэтапный протокол 3D UNet для верификации почек. Первично на изображении МСКТ выделялись почки, а вторым этапом выполнялась сегментация зоны интереса – опухоли почки. С целью уменьшения требований к вычислительным мощностям некоторые исследователи используют только двумерные срезы. Например, L. Batista da Cruz и соавт. [7] для обучения использовали один срез с двумя соседними (предыдущий, центральный и следующий срез) для расширения контекста изображения. На выходе получали маску для центрального среза. Также используют гибридные архитектуры, совмещающие классические сверточные сети с рекуррентными сетями. Рекуррентные сети могут хранить признаки с предыдущего шага и таким образом запоминать контекст. Например, M.Z. Alom и соавт. [8] разработали гибридную архитектуру, состоящую из UNet и RNN сетей, которая аккумулировала признаки от среза к срезу и создавала маску для трехмерного изображения. A.A. Novikov и соавт. [9] модернизировали UNet с помощью двухсторонних сверточных LSTM слоев внутри UNet архитектуры.

Для ускорения обучения в несколько раз используют подход обучения с переносом (transfer learning).

¹ GLOBOSCAN 2020. URL: <https://geo.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/29-Kidney-fact-sheet.pdf> (дата обращения: 02.10.2022).

² The 2021 Kidney and Kidney Tumor Segmentation Challenge. URL: <https://kits21.kits-challenge.org/> (дата обращения: 05.09.2022).

Данный подход при обучении берет за основу заранее предобученную архитектуру на похожей задаче. Например, могут взять предобученную архитектуру на сегментацию на обычных фотографиях или на сегментации для выделения другого органа [6].

С развитием искусственного интеллекта (ИИ) исследователи стали больше заботиться о защите данных с юридической точки зрения. Опубликованные наборы данных в интернете защищены от коммерческого применения и используются исключительно в исследовательских целях для сравнения алгоритмов. Сегментация изображений является отдельной рыночной нишей и оказываемой услугой. В медицине это накладывает дополнительные ограничения на экспертов для разметки данных. Специалист должен обладать знаниями в лучевой диагностике, медицинской квалификации для аннотирования анатомических структур на изображениях МСКТ. Поэтому некоторые доступные датасеты могут носить исключительно исследовательский характер для сравнения качества работы алгоритмов. Так, BRaTS 21 датасет [10, препринт] имеет 2000 аннотированных наблюдений с опухолью мозга. В последнее время наблюдается тенденция к публикации данных с открытой лицензией, что позволяет использовать в клиниках вспомогательный инструмент в виде ИИ [11]. Однако доступные наборы данных могут быть недостаточны для удовлетворения запросов хирургов из-за отсутствия размеченных сосудов, лимфоузлов, что требует для каждой нозологии собирать и аннотировать данные.

В Институте урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского Университета с 2010 г. на всех этапах планирования оперативного лечения пациентов с образованиями паренхимы почки, а также для интраоперационной навигации используется 3D-моделирование патологического процесса, основанного на постпроцессинговой обработке данных МСКТ почек с контрастированием. Знание персонифицированной анатомии помогает не только предвидеть технические сложности, которые могут возникнуть при выполнении операции, но и многократно и многовариантно выполнить ее виртуально, тем самым определяя наиболее оптимальный доступ к интересующей области, оптимальный вид, а также перечень и последовательность хирургических манипуляций.

В создании 3D-модели патологического процесса задействована команда из трех основных специалистов: врача-уролога, врача лучевой диагностики и специалиста по программному обеспечению. Работа ИТ (information technology) – специалиста (специалист в области информационных систем и технологий) в 3D-построении основных элементов анатомии почки на сегодня выполняется в «ручном режиме» и требует временных затрат продолжительностью до 2 часов. В настоящее время в лучевой диагностике использование автоматического режима

3D-построений широко представлено в программном обеспечении рабочих станций современных аппаратов МСКТ. Однако базовые станции компьютерных томографов не позволяют совместить более двух фаз исследования почек, что не отвечает требованиям виртуального планирования предстоящего оперативного лечения на почке. Построение 3D-моделей почек для планирования оперативного лечения выполняется ИТ-специалистом вручную, является трудоемким и финансово затратным.

Цель исследования: разработка автоматической системы построения 3D-моделей образований почек и прилежащих структур посредством использования ИИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено Локальным комитетом по этике Сеченовского Университета. В исследовании использованы данные 3D-моделирования образований паренхимы почки 41 пациента при планировании хирургического лечения. DICOM данные в каждом наблюдении включали в себя все 4 фазы МСКТ с контрастированием. На этапе разметки мы брали три фазы: артериальную, венозную и экскреторную, проводили аффинную регистрацию для совместного совпадения расположения почек и удаление шумов с помощью медианного фильтра (median) и фильтра нелокальных средних (non-local means). Затем были размечены маски артерий, вен, мочеточников, паренхимы почки и образований паренхимы. На этапе обучения мы использовали 32 наблюдения и для валидации модели – 9 наблюдений.

Для обучения модели использовался фреймворк PyTorch 1.10 и библиотека MONAI 0.8.1. Моделью являлась архитектура SegResNet [12]. На рисунке 1 схематически показан порядок предобработки снимков и архитектура сети SegResNet. Эксперименты проводились на машине с двумя графическими картами RTX2080Ti 12Гб (разработчик NVIDIA, США, производитель MSI, Китай).

Архитектуру можно разделить на две части: кодировщик и декодировщик. В кодировщике используется 4 блока со сверточными слоями и слоями групповой нормализации (GroupNorm). В конце каждого блока происходит увеличение числа каналов и сокращение пространственного размера изображения. Таким образом, на последнем блоке мы получаем маленькое изображение, но с большим количеством каналов. Последний блок называют бутылочным горлышком (bottleneck). Идея заключается в том, чтобы на этапе обучения в изображении после бутылочного горлышка оставалась максимально полезная информация для решения задачи, в нашей работе – получение масок анатомических структур. Далее в декодировщике происходит обратный процесс. После каждого блока количество каналов сокращается вдвое, но увеличиваются пространственные размеры. Так

как SegResNet относится к классу UNet архитектур, то перед каждым блоком после увеличения размеров добавляется соответствующее изображение из блока кодировщика. На рисунке этот процесс отражен стрелками. После декодировщика самый последний блок создает 5+1 маску для необходимых нам структур: артерия, вена, паренхима, образование почки, мочеточник и фон.

Предобработка данных перед подачей в нейронную сеть заключается в трех шагах: каждая фаза переводится в разрешение (0,8; 0,8; 0,8), затем интервал значений Хаунсфилда масштабируется из интервала [-1000, 1000] в интервал значений [0, 1] и три фазы объединяются в один трехфазный тензор. На этапе обучения для улучшения генерализации модели также используются следующие методы аугментации.

1. Приближение (Zoom): с вероятностью 0,3 изображение масштабируется на случайное число, полученное из равномерного распределения (0,9; 1,1) с использованием кубической интерполяции. Для обучающих масок используется интерполяция ближайших соседей.

2. Поворот на 90 градусов (Rotate 90): с вероятностью 0,3 изображения поворачиваются на 90 градусов.

3. Зеркалирование (Flip): с вероятностью 0,3 для каждой оси независимо зеркально отражает изображение.

4. Изменение контраста (Adjust Contrast): с вероятностью 0,3 масштабирует интенсивность на случайное значение из равномерного интервала (0,5; 4,5).

5. Изменение гистограммы интенсивности (Histogram Shift): с вероятностью 0,3 применяет нелинейное изменение гистограммы интенсивности изображения по 10 контрольным точкам.

В качестве функции потерь мы использовали коэффициент Соренсена – Дайса, который показывает, насколько хорошо наша сеть сегментирует необходимые объекты. Эта функция применяется для сравнения сходства двух образцов. В нашем случае мы использовали ее для сравнения двух областей интереса:

площади контура, отмеченного экспертом, и площади нашего прогнозируемого контура. Формула для вычисления метрики:

$$L_{\text{dice}} = \frac{2A_{nl}}{A_n + A_e},$$

где A_n – область, предсказанная нейронной сетью; A_e – область, выделенная экспертом, и A_{nl} – пересечение этих двух областей. Значение данной метрики, равное единице, является наилучшим результатом.

Для оптимизации модели был использован алгоритм Novograd [13, препринт], который сочетает в себе три идеи: (1) использование послойно вторых моментов градиентов; (2) вычисление первого момента градиента с учетом нормализованных слоев по второму моменту; (3) раздельное использование сокращения весов (weight decay). При обучении формировался размер батча, равный 4, с вырезанной областью размером [96, 96, 96] вокселей из случайного выбранного расположения на снимке.

Для оценки качества сегментации мы сравнивали метрики Дайса между нашей моделью и моделями DynUNet, nnU-Net [14] и ANNet [15]. В модели nnU-Net автоматически настраиваются методы предобработки, архитектуры, постобработки для задачи сегментации. Ключевые настройки задаются в виде диапазона параметров, взаимозависимых правил. На конец 2022 г. nnU-Net превзошла результаты в 33 из 53 задач по сегментации целевых анатомических структур, а в остальных 20 показывала результаты, сравнимые с наилучшими методами. Модель nnU-Net публично доступна, и авторы позиционируют ее как метод для проведения сравнительных тестов.

Для наглядности эффективности предлагаемого метода приведены метрики для нескольких наблюдений. В качестве метрик мы включили широко известные, такие как точность, специфичность и чувствительность, а также метрики для сравнения 3D-областей: коэффициент Дайса, расстояние Хаусдорфа (измеряет

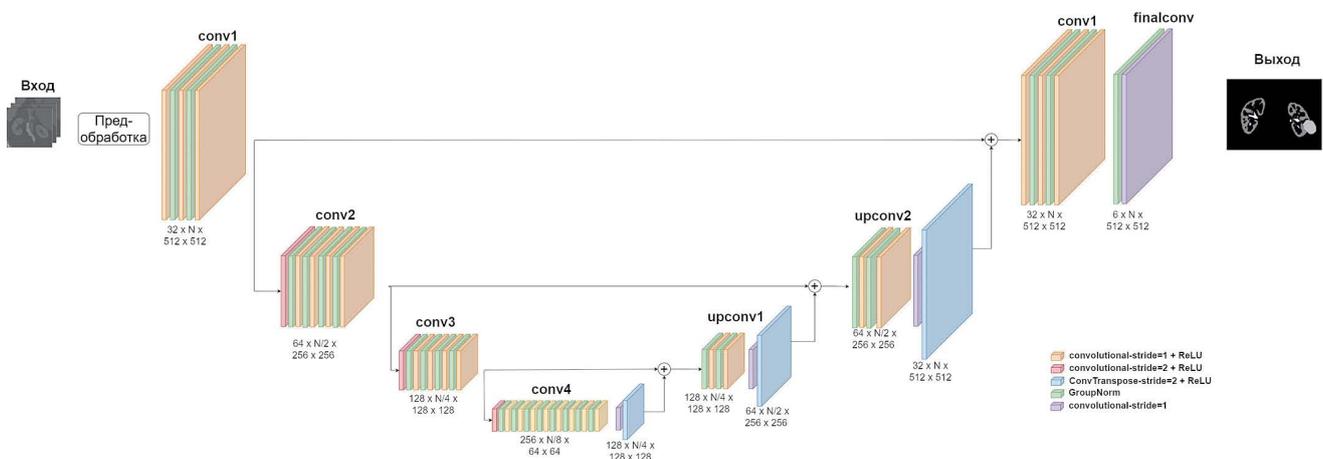


РИС. 1. Архитектура нейронной сети
FIG. 1. Neural network architecture

наибольшее расстояние между границами истинной и предсказанной масок) и среднее расстояние поверхности (измеряет среднее расстояние между границами истинной и предсказанной масок).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка качества полученной модели SegResNet с AHNet и DynUNet на собственной выборке

В таблице 1 показаны результаты по каждому классу (нормальная паренхима, артерии, вены, образование почки, мочеточник) на валидационной выборке. По ним можно сделать вывод, что сосуды и паренхима отличным образом находятся с помощью нейронной сети. Образования почек определяются труднее, возможно, из-за малых размеров и наличия ложных срабатываний сети.

Наилучшее достигнутое среднее значение метрики Дайса составило 0,79 (для 5 аугментаций). Нами предпринята попытка замены GroupNorm на BatchNorm и увеличения размера батча, но это не привело к улучшению результатов. С технической точки зрения мы были ограничены объемом видеопамати карты RTX2080Ti и не имели возможности использования Vision Transformer (ViT). Была предпринята попытка использования архитектуры DynUNet и AHNet, но полученные результаты были хуже,

что продемонстрировано в таблице 2. Код для воспроизведения результатов доступен в открытом доступе³.

На рисунке 2 показан пример разметки эксперта и нейросети на одном срезе и 3D-построения.

Сравнение полученной модели SegResNet и nnU-Net, обученной на датасете KiTS 21

Одной из задач исследования была сегментация почки и образований почки. Модель nnU-Net была обучена на датасете KiTS21, и в публичном доступе существуют три варианта модели: с низким разрешением (lowres), с исходным разрешением (fullres) и каскадная (cascade). Lowres обрабатывает снимки на пониженном разрешении, fullres работает на том же разрешении, что и исходные данные, а cascade использует оба предыдущих варианта последовательно для уточнения результатов. Мы сравнили результаты нашей модели SegResNet и nnU-Net (табл. 3). По причине отсутствия в датасете KiTS21 артериальной, венозной и выделительной фаз сравнение проводилось для модели nnU-Net только на артериальной фазе собственного датасета. В нашу модель SegResNet подавались на вход три фазы одновременно. Как видно по результатам таблицы, определение образований работает сравнимо с существующим методом. Для улучшения результатов необходимо увеличить размер обучаемой выборки.

Таблица 1. Результаты метрики Дайса по каждому классу модели SegResNet

Table 1. Dice score for each segmentation class of SegResNet model

	Артерии / Arteries	Вены / Veins	Паренхима почки / Kidney parenchyma	Образования почки / Kidney neoplasms	Мочеточники / Ureters
Значение метрики Дайса / Dice score value	0,86	0,80	0,89	0,58	0,80

Таблица 2. Сравнение полученной модели SegResNet с AHNet и DynUnet на собственной выборке

Table 2. Comparison of the resulting SegResNet model with AHNet and DynUnet on our own sample

Архитектура нейросети / The architecture of neural network	Среднее значение метрики Дайса по всем классам / mean Dice score for all classes	Размер пикселей / Pixel size	Размер входного окна / Input data size	Количество аугментаций / Augmentation transform quantity
AHNet	0,67	2,0; 7,0; 0,7	32; 128; 128	4
DynUNet	0,75	0,8; 0,8; 0,8	96; 96; 96	4
SegResNet	0,75	0,8; 0,8; 0,8	96; 96; 96	3
SegResNet	0,73	0,8; 0,8; 0,8	96; 96; 96	4
SegResNet	0,79	0,8; 0,8; 0,8	96; 96; 96	5

Таблица 3. Сравнение моделей SegResNet и nnU-Net

Table 3. Comparison of SegResNet and nnU-Net models

Архитектура нейросети / The architecture of neural network	Значение метрики Дайса / Dice score	
	Паренхима почки / Kidney parenchyma	Образования почки / Kidney neoplasms
SegResNet	0,89	0,58
nnU-Net		
lowres	0,69	0,37
fullres	0,70	0,59
cascade	0,68	0,45

³ Репозиторий Github – <https://github.com/blacky-i/nephro-segmentation>

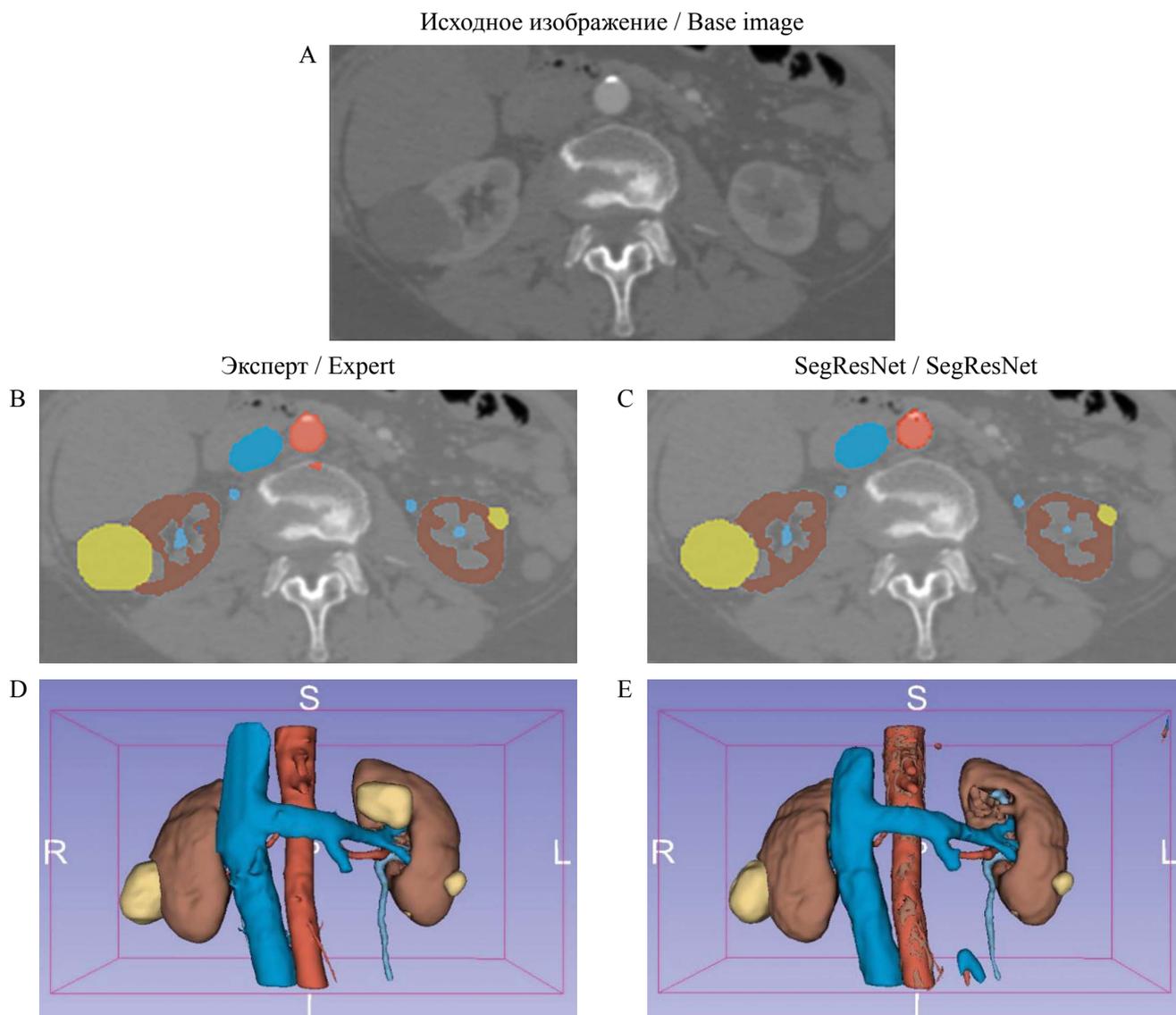


РИС. 2. Разметки и 3D-построения эксперта и нейросети SegResNet:

A – исходное изображение;

B – разметка, сделанная экспертом;

C – разметка, сделанная нейронной сетью;

D – 3D-модель, сделанная по разметке эксперта;

E – 3D-модель, сделанная по разметке нейронной сети

FIG. 2. Masks and 3D reconstructions by expert and neural network:

A – base image;

B – expert mask;

C – neural network mask;

D – 3D reconstruction made from expert mask;

E – 3D reconstruction made from neural network mask

Примечание: красный цвет – аорта и почечные артерии; темно-голубой – нижняя полая вена и почечные вены; светло-голубой – мочеточники, коричневый – паренхима почки; желтый – образования почки.

Note: red color – aorta and renal arteries; dark blue – inferior vena cava and renal veins; light blue – ureters; brown – kidney parenchyma; yellow – kidney neoplasms.

Наблюдение 1

На рисунке 3 представлен пациент с хромофобным почечноклеточным раком левой почки, кистами правой и левой почек. Слева представлена 3D-модель, сделанная по разметке эксперта, справа – результат работы нашей модели, которая хорошо обнаружила рак

левой почки и кисту правой почки. Получены следующие значения усредненных метрик качества по всем классам (паренхима, сосуды, киста, образования почки, мочеточник): точность – 90,28%, специфичность – 99,88%, чувствительность – 88,01%, метрика Дайса – 0,91, расстояние Хаусдорфа 25,85 мм и среднее

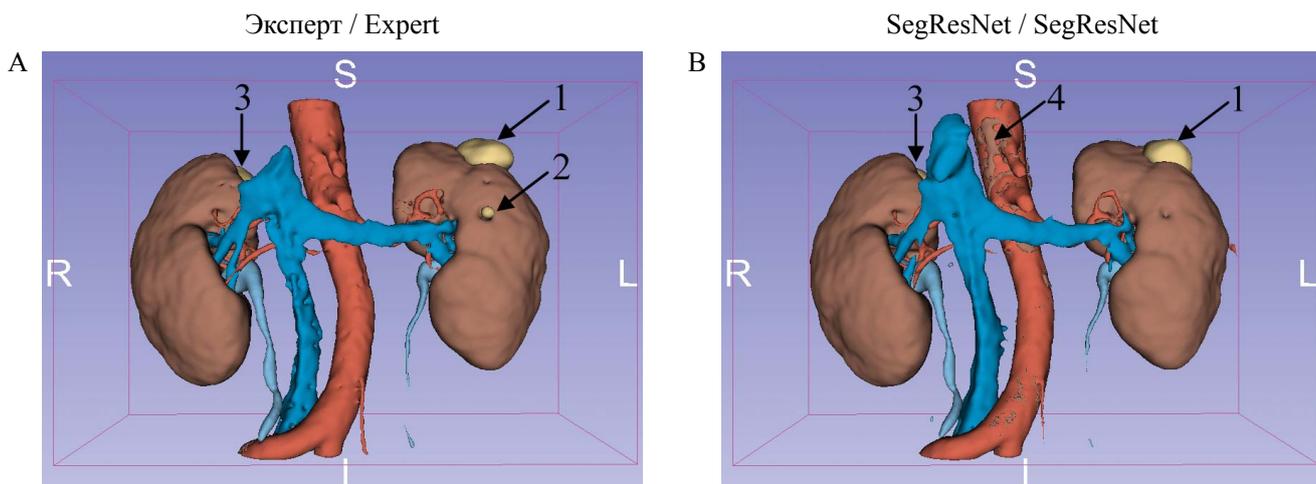


РИС. 3. Рак левой почки, кисты правой и левой почек:

A – 3D-модель, сделанная по разметке эксперта;

B – 3D-модель, сделанная по разметке нейронной сети

FIG. 3. Cancer of the left kidney, cysts of the right and left kidneys:

A – 3D reconstruction made from expert mask;

B – 3D reconstruction made from neural network mask

Примечание: красный цвет – аорта и почечные артерии; темно-голубой – нижняя полая вена и почечные вены; светло-голубой – мочеточники; коричневый – паренхима почки; желтый – образование почки.

1 – рак левой почки; 2 – киста левой почки; 3 – киста правой почки; 4 – ложная паренхима почки.

Note: red color – aorta and renal arteries; dark blue – inferior vena cava and renal veins; light blue – ureters; brown – kidney parenchyma; yellow – kidney neoplasms.

1 – cancer of the left kidney; 2 – cyst of the left kidney; 3 – cyst of the right kidney; 4 – false parenchyma of the kidney.

расстояние поверхности 1,12 мм. Значения для образований отображены на рисунке 3. Полученные метрики качества по всем классам (паренхима, сосуды, образование почки, мочеточник) являются высокими, что свидетельствует о хорошем распознавании образований в данном наблюдении. Модель не обнаружила мелкую кисту левой почки и добавила лишнюю разметку паренхимы почки на аорту.

Наблюдение 2

На рисунке 4 представлен пациент с ангиомиолипомой правой почки и кистой левой почки. Киста находится внутри левой почки, и для удобства визуализации была вырезана часть паренхимы. Усредненные метрики качества по всем классам получились следующими: точность – 49,05%, специфичность – 99,32%, чувствительность – 82,57%, коэффициент Соренсена – Дайса – 0,5439, расстояние Хаусдорфа – 117,48 мм, среднее расстояние поверхности – 31,63 мм. Для образований

Метрики для образований почек / Metrics for kidney neoplasm:

- точность / accuracy 87,67%
- специфичность / specificity 99,92%
- чувствительность / sensitivity 88,51%
- метрика Дайса / Dice score 0,94
- расстояние Хаусдорфа / Hausdorff distance 40,69 мм
- среднее расстояние поверхности 1,96 мм / mean surface distance 1.96 mm

почки значения метрик отображены на рисунке 4. В данном наблюдении видно, что нейросеть не смогла определить большое образование правой почки и определила кисту, расположенную внутри левой почки, вне ее.

ОБСУЖДЕНИЕ

Используемые для компьютерного зрения в медицине данные имеют общие особенности:

- редкость больших наборов данных – в свободном доступе сложно найти размеченные наборы данных МСКТ, подходящие для обучения нейронных сетей для интересующей нозологии. Это связано с тем, что разметка требует квалификации специалиста в соответствующей области и много времени для ее выполнения;
- низкое качество данных – доступные в интернете наборы данных могут страдать из-за наличия шума на снимках и разного шага между срезами;

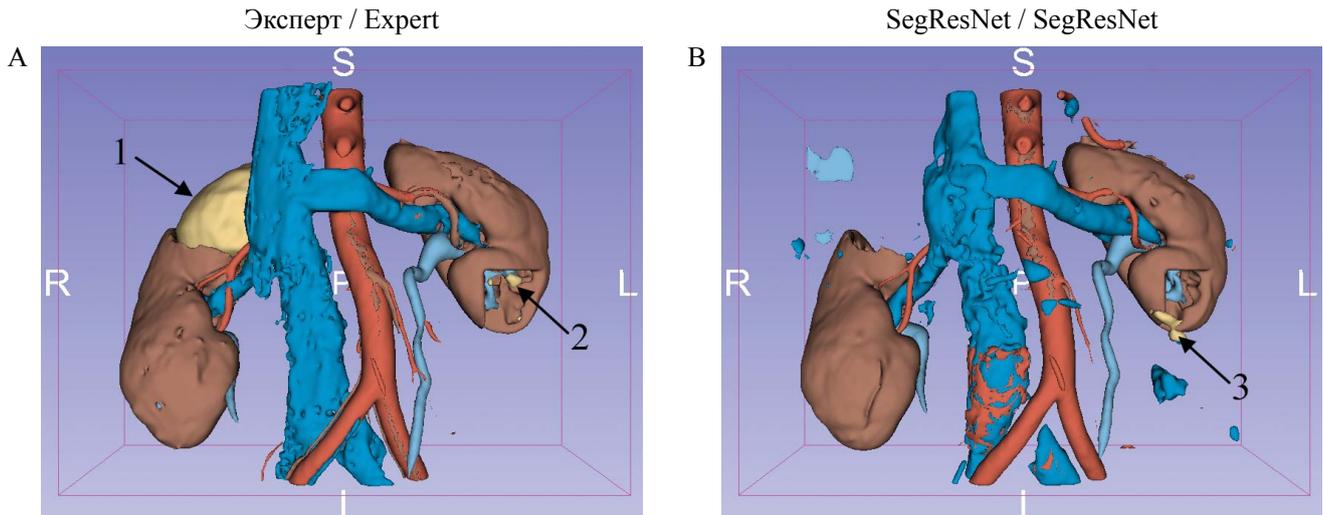


РИС. 4. Ангиомиолипома правой почки и киста левой почки:

A – 3D-модель, сделанная по разметке эксперта;

B – 3D-модель, сделанная по разметке нейронной сети

FIG. 4. Angiomyolipoma of the right kidney and cyst of the left kidney:

A – 3D reconstruction made from expert mask;

B – 3D reconstruction made from neural network mask

Примечание: красный цвет – аорта и почечные артерии; темно-голубой – нижняя полая вена и почечные вены; светло-голубой – мочеточники; коричневый – паренхима почки; желтый – образование почки.

1 – ангиомиолипома правой почки; 2 – киста левой почки; 3 – ложная киста почки.

Note: red color – aorta and renal arteries; dark blue – inferior vena cava and renal veins; light blue – ureters; brown – kidney parenchyma; yellow – kidney neoplasms.

1 – angiomyolipoma of the right kidney; 2 – cyst of the left kidney; 3 – false cyst of the kidney.

- дисбаланс классов – при обработке медицинских изображений размеры органов, опухолей, их положение могут сильно различаться от пациента к пациенту. Данная проблема становится наиболее значимой при верификации редких и/или небольших по размеру структур;

- сложности при обучении моделей – данные МСКТ являются трехмерными, что влечет за собой необходимость использования большого объема видеопамати и времени на проведение обучения, а также значительных вычислительных мощностей. Обычно такие мощности доступны в облачных сервисах или университетах.

Отличительной чертой нашего датасета являются DICOM-изображения МСКТ с контрастированием. Нам не удалось найти аналогичных наборов данных в открытом доступе, и представленные результаты публикуются впервые. Учет всех фаз МСКТ

Метрики для образований почек / Metrics for kidney neoplasm:

- точность / accuracy 87,67%
- специфичность / specificity 99,92%
- чувствительность / sensitivity 88,51%
- метрика Дайса / Dice score 0,94
- расстояние Хаусдорфа / Hausdorff distance 40,69 мм
- среднее расстояние поверхности 1,96 мм / mean surface distance 1.96 mm

позволяет значительно облегчить определение венозных и артериальных сосудов, и мы наблюдаем такое же высокое значение метрики, как и в других моделях, выполненных для нативной фазы [16].

При сравнении нашей модели с nnU-Net определение образований было лучше в нашем методе. Отсюда можно сделать вывод, что публично доступные обученные модели необходимо проверять на клинических данных центра, в котором будет оказываться медицинская помощь, и обучение модели должно проводиться постоянно.

Поиск оптимальной стратегии постобработки является дальнейшей целью нашего исследования. Одна из проблем, с которой мы столкнулись, заключается в том, что модель может определять образования, расположенные вне органа. Одним из способов фильтрации ложных предсказаний является постобработка для улучшения результатов.

Например, Z. Zhao и соавт. [6] в качестве постобработки удаляли изолированные области размером меньше 20 000 вокселей для почки, 200 вокселей для опухоли почки и 50 вокселей для кист. В работе использована малая часть доступных данных, всего 41 наблюдение. В дальнейшем мы планируем увеличить размер выборки до 300 наблюдений, что достаточно для тестирования автоматизированных систем диагностики на основе ИИ [17], и это позволит упростить технологию получения трехмерного продукта, сделать его финансово

более доступным и, таким образом, приступить к масштабированию проекта.

ВЫВОДЫ

Собрана первая версия набора данных для определения образований паренхимы почки, на которой удалось провести обучение глубокой модели нейронной сети. В результате удалось достичь значения 0,79 метрики Дайса. В последующем планируется проводить дальнейший подбор архитектуры модели и операций постобработки для улучшения качества работы.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.М. Черненко внес основной вклад в разработку концепции и дизайна исследования, руководил процессом написания, редактирования и статистической обработки статьи. М.М. Черненко проводил ручную разметку данных для подготовки набора данных. Д.Н. Фиев и Е.С. Сирота внесли равнозначный вклад в поиск литературных источников, написание и редактирование текста. Все авторы одобрили окончательный вариант статьи и готовы взять на себя ответственность за все аспекты представленной публикации.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ivan M. Chernenkiy made the main contribution to the development of the concept and design of the study, led the process of writing, editing and statistical processing of the article. Michail M. Chernenkiy performed manual data markup to prepare the dataset. Dmitry N. Fiev and Evgeny S. Sirota made an equal contribution to the search for literary sources, writing and editing the text. All authors approved the final version of the article and are ready to take responsibility for all aspects of the submitted publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 *Axel E.M., Matveev V.B.* Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология. 2019; 15(2): 15–24. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24>
- 2 *Verma J., Nath M., Tripathi P., et al.* Analysis and identification of kidney stone using Kth nearest neighbour (KNN) and support vector machine (SVM) classification techniques. Pattern Recognit. Image Anal. 2017; 27, 574–580. <https://doi.org/10.1134/S1054661817030294>
- 3 *Sudharson S., Kokil P.* An ensemble of deep neural networks for kidney ultrasound image classification. Comput Methods Programs Biomed. 2020 Dec; 197: 105709. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105709>. Epub 2020 Aug 23. PMID: 32889406
- 4 *Ronneberger O., Fischer P., Brox T.* U-Net: convolutional networks for biomedical image segmentation. In: Navab N., Hornegger J., Wells W., Frangi A. (eds) Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015. MICCAI 2015. Lecture Notes in Computer Science. Vol 9351. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24574-4_28
- 5 *Golts A., Khapun D., Shats D., et al.* An ensemble of 3D U-Net based models for segmentation of kidney and masses in CT scans. In: Heller N., Isensee F., Trofimova D., Tejpaul R., Papanikolopoulos N., Weight C. (eds) Kidney and Kidney Tumor Segmentation. KiTS 2021. Lecture Notes in Computer Science, vol 13168. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-98385-7_14
- 6 *Zhao Z., Chen H., Wang L.* A Coarse-to-Fine framework for the 2021 kidney and kidney tumor segmentation challenge. In: Heller N., Isensee F., Trofimova D., Tejpaul R., Papanikolopoulos N., Weight C. (eds) Kidney and Kidney Tumor Segmentation. KiTS 2021. Lecture Notes in Computer Science, vol 13168. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-98385-7_8
- 7 *da Cruz L.B., Araújo J.D.L., Ferreira J.L., et al.* Kidney segmentation from computed tomography images using deep neural network. Comput Biol Med. 2020 Aug; 123: 103906. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2020.103906>. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32768047
- 8 *Alom M.Z., Yakopcic C., Hasan M., et al.* Recurrent residual U-Net for medical image segmentation. J Med Imaging (Bellingham). 2019 Jan; 6(1): 014006. <https://doi.org/10.1117/1.JMI.6.1.014006>. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30944843; PMCID: PMC6435980
- 1 *Axel E.M., Matveev V.B.* Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. Cancer Urology. 2019; 15(2): 15–24 (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24>
- 2 *Verma J., Nath M., Tripathi P., et al.* Analysis and identification of kidney stone using Kth nearest neighbour (KNN) and support vector machine (SVM) classification techniques. Pattern Recognit. Image Anal. 2017; 27, 574–580. <https://doi.org/10.1134/S1054661817030294>
- 3 *Sudharson S., Kokil P.* An ensemble of deep neural networks for kidney ultrasound image classification. Comput Methods Programs Biomed. 2020 Dec; 197: 105709. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105709>. Epub 2020 Aug 23. PMID: 32889406
- 4 *Ronneberger O., Fischer P., Brox T.* U-Net: convolutional networks for biomedical image segmentation. In: Navab N., Hornegger J., Wells W., Frangi A. (eds) Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015. MICCAI 2015. Lecture Notes in Computer Science. Vol 9351. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24574-4_28
- 5 *Golts A., Khapun D., Shats D., et al.* An ensemble of 3D U-Net based models for segmentation of kidney and masses in CT scans. In: Heller N., Isensee F., Trofimova D., Tejpaul R., Papanikolopoulos N., Weight C. (eds) Kidney and Kidney Tumor Segmentation. KiTS 2021. Lecture Notes in Computer Science, vol 13168. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-98385-7_14
- 6 *Zhao Z., Chen H., Wang L.* A Coarse-to-Fine framework for the 2021 kidney and kidney tumor segmentation challenge. In: Heller N., Isensee F., Trofimova D., Tejpaul R., Papanikolopoulos N., Weight C. (eds) Kidney and Kidney Tumor Segmentation. KiTS 2021. Lecture Notes in Computer Science, vol 13168. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-98385-7_8
- 7 *da Cruz L.B., Araújo J.D.L., Ferreira J.L., et al.* Kidney segmentation from computed tomography images using deep neural network. Comput Biol Med. 2020 Aug; 123: 103906. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2020.103906>. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32768047
- 8 *Alom M.Z., Yakopcic C., Hasan M., et al.* Recurrent residual U-Net for medical image segmentation. J Med Imaging (Bellingham). 2019 Jan; 6(1): 014006. <https://doi.org/10.1117/1.JMI.6.1.014006>. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30944843; PMCID: PMC6435980

- 9 Novikov A.A., Major D., Wimmer M., et al. Deep sequential segmentation of organs in volumetric medical scans. *IEEE Trans Med Imaging*. 2019 May; 38(5): 1207–1215. <https://doi.org/10.1109/TMI.2018.2881678>. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30452352
- 10 Baid U., Ghodasara S., Mohan S., et al. The RSNA-ASNR-MICCAI BRATS 2021 benchmark on brain tumor segmentation and radiogenomic classification // arXiv preprint arXiv:2107.02314. 2021. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2107.02314>
- 11 Antonelli M., Reinke A., Bakas S., et al. The medical segmentation decathlon. *Nat Commun*. 2022 Jul 15; 13(1): 4128. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30695-9>. PMID: 35840566
- 12 Myronenko A. 3D MRI brain tumor segmentation using autoencoder regularization. In: Crimi A., Bakas S., Kuijf H., Keyvan F., Reyes M., van Walsum T. (eds) *Brainlesion: Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries*. BrainLes 2018. Lecture Notes in Computer Science. Vol 11384. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-11726-9_28
- 13 Hatamizadeh A., Tang Yu., Nathet V., et al. UNETR: Transformers for 3D medical image segmentation. *Proceedings of the IEEE/CVF Winter Conference on Applications of Computer Vision*. 2022. P. 574–584.
- 14 Isensee F., Jaeger P.F., Kohl S.A.A., et al. nnU-Net: a self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation. *Nat Methods*. 2021 Feb; 18(2): 203–211. <https://doi.org/10.1038/s41592-020-01008-z>. Epub 2020 Dec 7. PMID: 33288961
- 15 Liu S., Xu D., Zhou K., et al. 3D anisotropic hybrid network: transferring convolutional features from 2D images to 3D anisotropic volumes. In: Frangi A., Schnabel J., Davatzikos C., Alberola-López C., Fichtinger G. (eds) *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI 2018*. MICCAI 2018. Lecture Notes in Computer Science. Vol 11071. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-00934-2_94
- 16 Cao H., Wang Yu., Chen J., et al. Swin-Unet: Unet-like pure transformer for medical image segmentation. In: Karlinsky L., Michaeli T., Nishino K. (eds) *Computer Vision – ECCV 2022 Workshops*. ECCV 2022. Lecture Notes in Computer Science. Vol 13803. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-25066-8_9
- 17 Павлов Н.А., Андрейченко А.Е., Владымирский А.В. и др. Эталонные медицинские датасеты (MosMedData) для независимой внешней оценки алгоритмов на основе искусственного интеллекта в диагностике. *Digital Diagnostics*. 2021; 2(1): 49–66. <https://doi.org/10.17816/DD60635>
- 9 Novikov A.A., Major D., Wimmer M., et al. Deep sequential segmentation of organs in volumetric medical scans. *IEEE Trans Med Imaging*. 2019 May; 38(5): 1207–1215. <https://doi.org/10.1109/TMI.2018.2881678>. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30452352
- 10 Baid U., Ghodasara S., Mohan S., et al. The RSNA-ASNR-MICCAI BRATS 2021 benchmark on brain tumor segmentation and radiogenomic classification // arXiv preprint arXiv:2107.02314. 2021. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2107.02314>
- 11 Antonelli M., Reinke A., Bakas S., et al. The medical segmentation decathlon. *Nat Commun*. 2022 Jul 15; 13(1): 4128. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30695-9>. PMID: 35840566
- 12 Myronenko A. 3D MRI brain tumor segmentation using autoencoder regularization. In: Crimi A., Bakas S., Kuijf H., Keyvan F., Reyes M., van Walsum T. (eds) *Brainlesion: Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries*. BrainLes 2018. Lecture Notes in Computer Science. Vol 11384. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-11726-9_28
- 13 Hatamizadeh A., Tang Yu., Nathet V., et al. UNETR: Transformers for 3D medical image segmentation. *Proceedings of the IEEE/CVF Winter Conference on Applications of Computer Vision*. 2022. P. 574–584.
- 14 Isensee F., Jaeger P.F., Kohl S.A.A., et al. nnU-Net: a self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation. *Nat Methods*. 2021 Feb; 18(2): 203–211. <https://doi.org/10.1038/s41592-020-01008-z>. Epub 2020 Dec 7. PMID: 33288961
- 15 Liu S., Xu D., Zhou K., et al. 3D anisotropic hybrid network: transferring convolutional features from 2D images to 3D anisotropic volumes. In: Frangi A., Schnabel J., Davatzikos C., Alberola-López C., Fichtinger G. (eds) *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI 2018*. MICCAI 2018. Lecture Notes in Computer Science. Vol 11071. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-00934-2_94
- 16 Cao H., Wang Yu., Chen J., et al. Swin-Unet: Unet-like pure transformer for medical image segmentation. In: Karlinsky L., Michaeli T., Nishino K. (eds) *Computer Vision – ECCV 2022 Workshops*. ECCV 2022. Lecture Notes in Computer Science. Vol 13803. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-25066-8_9
- 17 Pavlov N.A., Andreychenko A.E., Vladymyrskyi A.V., et al. Reference medical datasets (MosMedData) for independent external evaluation of algorithms based on artificial intelligence in diagnostics. *Digital Diagnostics*. 2021; 2(1): 49–66. <https://doi.org/10.17816/DD60635>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Черненко Иван Михайлович , инженер-программист центра нейросетевых технологий Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5968-9883>

Черненко Михаил Михайлович, инженер-физик центра нейросетевых технологий Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4001-5317>

Фиев Дмитрий Николаевич, д-р мед. наук, врач-уролог Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0401-8780>

Сирота Евгений Сергеевич, д-р мед. наук, старший научный сотрудник Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6419-0155>

Ivan M. Chernenkiy , IT engineer, Center for Neural Network Technologies, Institute of Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5968-9883>

Michail M. Chernenkiy, physical engineer, Center for Neural Network Technologies, Institute of Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4001-5317>

Dmitriy N. Fiev, Dr. of Sci. (Medicine), urologist, Institute of Urology and Human Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0401-8780>

Evgeniy S. Sirota, Dr. of Sci. (Medicine), Senior Researcher, Institute of Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6419-0155>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Клинический случай / Clinical case

УДК 616.831.71-007.1-089

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.1.50-56>

Одномоментное двухэтапное хирургическое лечение сочетанного течения мальформации Киари и окклюзионной гидроцефалии: клинический случай

Д.Д. Коситов^{1,2,✉}, Х.Д. Рахмонов^{1,2}, Р.Н. Бердиев¹, Ш.А. Турдибоев^{1,2}, М.В. Давлатов^{1,2}, У.Х. Рахмонов^{1,2}

¹ ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино»
ул. Сино, д. 29–31, р. Сино, г. Душанбе, 734003, Республика Таджикистан

² ГУ «Национальный медицинский центр “Шифобахи”»
ул. И. Сомони, д. 59, г. Душанбе, 734026, Республика Таджикистан

Аннотация

Лечение пациентов с одновременным наличием мальформации Киари I типа (МК I) и гидроцефалии может включать как одноэтапные, так и двухэтапные оперативные вмешательства. В статье описано выполненное впервые в Республике Таджикистан одномоментное двухэтапное хирургическое лечение.

Описание случая. У пациентки 50 лет с трехлетним анамнезом жалоб на распирающую головную боль, головокружение, тошноту, рвоту появились нарушение координации движений и снижение остроты зрения. По данным компьютерной томографии (КТ) выявлены признаки МК I: опущение миндалин мозжечка на 5 мм ниже уровня большого затылочного отверстия и окклюзионная тривентрикулярная гидроцефалия с симметричным увеличением боковых и третьего желудочков. Выполнена эндоскопическая тривентрикулоцистерностомия дна третьего желудочка (ЭВЦС III) в сочетании с декомпрессивной субокципитальной краниоэктомией, дополненной ламинэктомией С1. После операции наблюдался регресс симптомов. По данным контрольной КТ отмечалось умеренное уменьшение в размерах боковых и третьего желудочков, восстановление нормального анатомического строения задней черепной ямки.

Обсуждение. Хирургическое лечение пациентов с окклюзионной гидроцефалией заключается в создании внутреннего либо наружного обходного пути тока ликвора – имплантации ликворшунтирующих систем. В последние годы для хирургического лечения пациентов с окклюзионной гидроцефалией предпочтение отдается мини-инвазивным способам лечения – ЭВЦС III.

Ключевые слова: окклюзионная тривентрикулярная гидроцефалия; тривентрикулоцистерностомия дна третьего желудочка; ЭВЦС III; декомпрессия; мальформация Киари

Рубрики MeSH:

АРНОЛЬДА – КИАРИ СИНДРОМ – ДИАГНОСТИКА

АРНОЛЬДА – КИАРИ СИНДРОМ – ХИРУРГИЯ

ВЕНТРИКУЛОСТОМИЯ – МЕТОДЫ

КРАНИОЭКТОМИЯ ДЕКОМПРЕССИОННАЯ – МЕТОДЫ

ЛАМИНЭКТОМИЯ – МЕТОДЫ

Для цитирования: Коситов Д.Д., Рахмонов Х.Д., Бердиев Р.Н., Турдибоев Ш.А., Давлатов М.В., Рахмонов У.Х. Одномоментное двухэтапное хирургическое лечение сочетанного течения мальформации Киари и окклюзионной гидроцефалии: клинический случай. Сеченовский вестник. 2023; 14(1): 50–56. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.1.50-56>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Коситов Диловар Давронжонович, докторант PhD 2-го года кафедры нейрохирургии и сочетанной травмы ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино»; врач-нейрохирург нейрохирургического отделения №1 ГУ «Национальный медицинский центр “Шифобахи”»

Адрес: ул. Сино, д. 29–31, р. Сино, г. Душанбе, 734003, Республика Таджикистан

Тел.: +992 929366640

E-mail: kositov.dilovar@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 12.01.2023
Принята: 20.02.2023
Дата печати: 30.03.2023

Simultaneous two-stage surgical treatment for Chiari malformation association with occlusive hydrocephalus: a clinical case

Dilovar D. Kositov^{1,2,✉}, Khurshed J. Rahmonov^{1,2}, Rustam N. Berdiev¹, Sherali A. Turdiboev^{1,2}, Manuchehr V. Davlatov^{1,2}, Umed Kh. Rahmonov^{1,2}

¹Avicenna Tajik State Medical University

29–31, Sino str., Sino district, Dushanbe, 734003, Republic of Tajikistan

²SI National medical center of the Republic of Tajikistan – “Shifobakhsh”
59, I. Somoni str., Dushanbe, 734026, Republic of Tajikistan

Abstract

Treatment of patients with the simultaneous presence of Chiari malformation type I (MC I) and hydrocephalus may include both one-stage and two-stage surgical interventions. The article describes the two-stage surgical treatment experience performed for the first time in the Republic of Tajikistan.

Description of the case. A 50-year-old female patient with a three-year history of bursting headache, dizziness, nausea, and vomiting developed impaired coordination of movements and decreased visual acuity. Computed tomography (CT) revealed signs of MC I: descent of the cerebellar tonsils 5 mm below the level of the foramen magnum and occlusive triventricular hydrocephalus with symmetrical enlargement of the lateral and third ventricles. The patient underwent surgery – endoscopic third ventriculocisternostomy (ETV) in combination with decompressive suboccipital craniectomy, which was supplemented by C1 laminectomy. After the surgery, the symptoms regressed. According to the control CT scan, there was a moderate decrease in the size of the lateral and third ventricles, restoration of the normal anatomical structure of the posterior cranial fossa.

Discussion. Surgical treatment of occlusive hydrocephalus consists in the creation of an internal or external bypass for cerebrospinal fluid – implantation of cerebrospinal fluid shunting systems. In recent years, the main surgical option for the management of occlusive hydrocephalus has been minimally invasive procedure – ETV.

Keywords: occlusive triventricular hydrocephalus; endoscopic third ventriculocisternostomy; ETV; decompression; Chiari malformation

MeSH terms:

ARNOLD-CHIARI MALFORMATION – DIAGNOSIS

ARNOLD-CHIARI MALFORMATION – SURGERY

VENTRICULOSTOMY – METHODS

DECOMPRESSIVE CRANIECTOMY – METHODS

LAMINECTOMY-METHODS

For citation: Kositov D.D., Rahmonov Kh.J., Berdiev R.N., Turdiboev Sh.A., Davlatov M.V., Rahmonov U.Kh. Simultaneous two-stage surgical treatment for Chiari malformation association with occlusive hydrocephalus: a clinical case. Sechenov Medical Journal. 2023; 14(1): 50–56. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.1.50-56>

CONTACT INFORMATION:

Dilovar D. Kositov, the 2nd year Doctoral Candidate, Neurosurgery and Combined Trauma Department, Avicenna Tajik State Medical University; Neurosurgeon, Neurosurgical Department №1, SI National medical center of the Republic of Tajikistan – “Shifobakhsh”.

Address: 29–31, Sino str., Sino district, Dushanbe, 734003, Republic of Tajikistan

Tel.: +992 929366640

E-mail: kositov.dilovar@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Received: 12.01.2023

Accepted: 20.02.2023

Date of publication: 30.03.2023

Список сокращений:

МК I – мальформация Киари I типа

БЗО – большое затылочное отверстие

ЗЧЯ – задняя черепная ямка

ЭВЦС III – эндоскопическая вентрикулоцистерностомия
дна третьего желудочка

Мальформация Киари (Арнольда – Киари) является собирательным понятием, представляющим собой группу аномалий топографического строения задней черепной ямки (мозжечка, ствола головного мозга и спинного мозга), выявляемых как у детей, так и у взрослых [1]. Свое название она получила в честь двух патологоанатомов, J. Arnold и H. Chiari, которые в конце XIX века описали состояние, связанное с деформацией мозжечка и ствола мозга у детей. В зависимости от взаиморасположения между собой анатомических структур задней черепной ямки, а также особенностей строения спинного мозга и позвоночного ствола выделяют четыре типа мальформации Киари, из которых II, III и IV являются врожденными [2].

Мальформация Киари I типа (МК I) – это приобретенная или врожденная патология, характеризующаяся опущением миндалин мозжечка на 5 мм и ниже большого затылочного отверстия (БЗО) с возможным нарушением ликвороциркуляции, формированием гидроцефалии, сирингомиелии [3, 4]. Развитие МК I связывается с мутациями в хромосомах 2, 9, 14 и 15 или может носить вторичный характер по отношению к изменениям в основании черепа, таким как краниосиностоз, краниocereбральная диспропорция, платибазия, нарушения костного метаболизма; а также может быть ассоциировано с травмой.

Эпидемиологические данные по МК I ограничены. Считается, что мужчины и женщины болеют примерно с равной частотой, у значительной части пациентов МК I протекает бессимптомно и изменения могут быть выявлены во время проведения визуализации головного мозга по поводу других причин, общая распространенность патологии оценивается в 1%, распространенность симптоматических форм – от 7 до 20 случаев на 100 000 населения, уменьшаясь с возрастом [5, 6].

На детской популяции показано, что даже у пациентов с симптоматическими формами диагноз часто ставится поздно. Так, в исследовании L.A. Aitken и соавт. [7] только у половины пациентов диагноз был установлен в течение 14 мес. от момента дебюта симптомов. Наиболее частым симптомом является головная боль, может наблюдаться неустойчивая походка, головокружение, рвота, симптомы дисфункции вегетативной нервной системы и другие.

В течение длительного времени под патологией Киари понималось наличие врожденной

гидроцефалии в результате дефектных изменений в структуре мозжечка. Согласно данным некоторых авторов, только в 8–10% случаев у больных с МК I и сирингомиелией встречается наличие врожденной гидроцефалии. В литературе приводятся сведения о вторичном характере развития МК I на фоне имеющейся гидроцефалии [4, 8–10]. До сих пор остается не изученным вопрос о значимости гидроцефалии в патогенезе развития МК I, что при наличии обеих патологий может ставить перед лечащим врачом вопрос о тактике лечения пациента.

Методы хирургического лечения пациентов, у которых одновременно выявлено наличие МК I и гидроцефалии, могут быть весьма разнообразными и включать как одноэтапные оперативные вмешательства на задней черепной ямке (ЗЧЯ), так и двухэтапные – в случае декомпенсированного течения гидроцефалии [2]. В данной статье описано одномоментное двухэтапное хирургическое лечение пациентки с МК I и окклюзионной гидроцефалией.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка 50 лет поступила в нейрохирургическое отделение № 1 ГУ НМИЦ Республики Таджикистана «Шифобахш» 17.08.2022 в плановом порядке с жалобами на распирающую головную боль без четкой локализации; головокружение, тошноту и неоднократную рвоту, не приносящую облегчения, нарушение координации движений и снижение остроты зрения.

Заболевание дебютировало в 2019 г. с головной боли, возникающей чаще по утрам, тошноты с периодической рвотой. Установлен гипертензионно-гидроцефальный синдром, проводилась консервативная терапия с кратковременным положительным эффектом. В течение полугода до поступления отмечено нарастание выраженности симптомов.

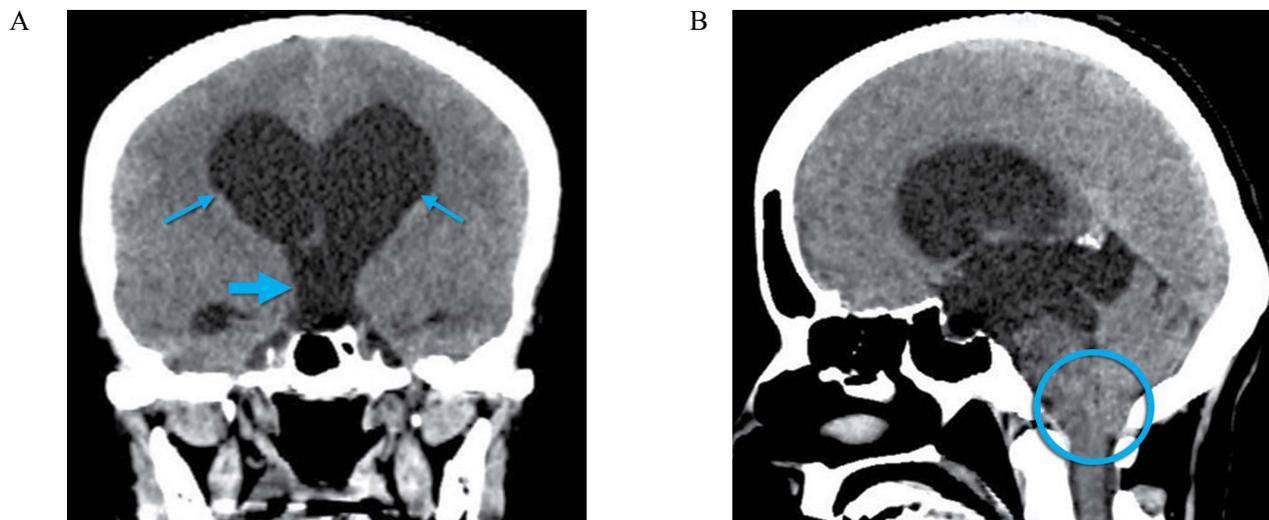
Анамнез жизни: без особенностей.

При оценке неврологического статуса: сознание ясное – 15 баллов по шкале комы Глазго, критика снижена. Мелкоразмашистый вертикальный нистагм. Объем активных и пассивных движений в суставах верхних и нижних конечностей без ограничений, сила мышц в конечностях 3–4 балла. Тонус мышц ослаблен, глубокие сухожильные рефлексы на верхних и нижних конечностях живые с некоторым усилением. Указательные тесты (пальценосовой,

пяточно-коленный) выполнить не может. Пробы Ромберга и Баре положительные. В остальном без особенностей. Сопутствующей соматической патологии не выявлено.

В день поступления проведена компьютерная томография головного мозга (рис. 1А, В), выявлены признаки МК I: опущение миндалин мозжечка на 5 мм ниже уровня БЗО и окклюзионная

До операции / Before surgery (17.08.2022)



Через неделю после операции / One week after surgery (02.09.2022)

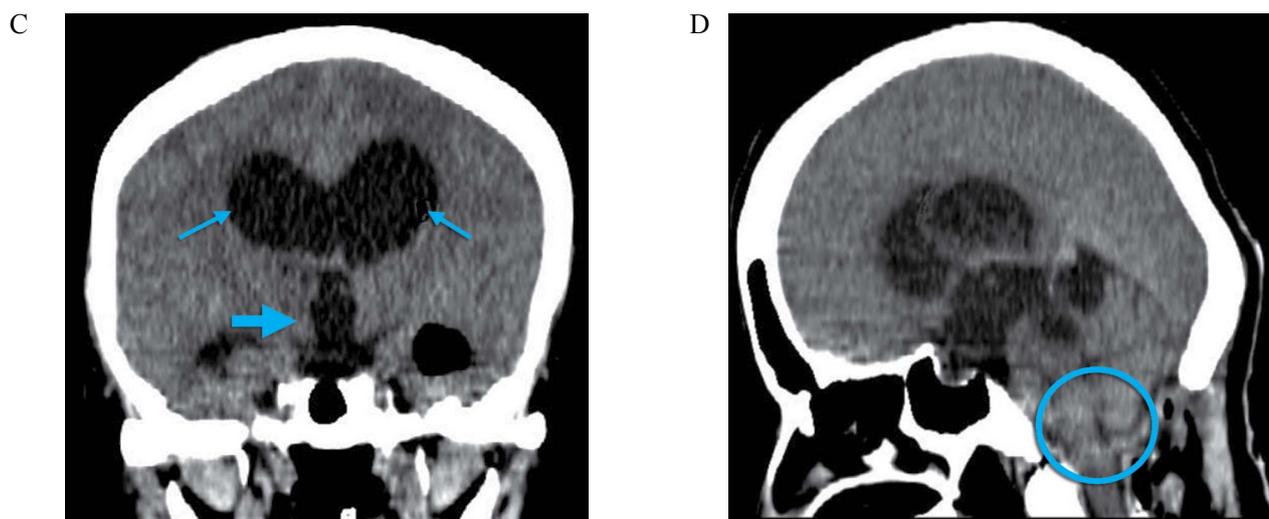


РИС. 1. Компьютерная томография головного мозга пациентки 50 лет с мальформацией Киари I типа до (А, В) и через неделю после (С, D) оперативного вмешательства.

А. Коронарная проекция. Тривентрикулярная гидроцефалия с симметричным увеличением боковых желудочков до 3 см (тонкие стрелки) и третьего желудочка до 1,8 см (толстая стрелка).

В. Сагиттальная проекция. Миндалины мозжечка опущены ниже уровня большого затылочного отверстия на 5 мм, препятствие току спинномозговой жидкости на уровне водопровода мозга (голубой круг).

С. Коронарная проекция. Умеренное уменьшение в размерах боковых желудочков до 1,6 см (тонкие стрелки) и третьего желудочка до 1,2 см (толстая стрелка).

Д. Сагиттальная проекция. Восстановление нормального анатомического строения задней черепной ямки (голубой круг).

FIG. 1. Computed tomography of the brain of a 50-year-old woman with Chiari malformation type 1 before (A, B) and one week after (C, D) surgery.

A. Coronal projection. Triventricular hydrocephalus with symmetrical enlargement of the lateral ventricles up to 3 cm (thin arrows), and third ventricle up to 1.8 cm (thick arrow)

B. Sagittal view. The cerebellar tonsils are lowered 5 mm below the level of the foramen magnum. The obstruction of the flow of cerebrospinal fluid at the level of the aqueduct of the brain (blue circle).

C. Coronal projection. Moderate reduction in size lateral ventricles up to 1.6 cm (thin arrows), and third ventricle up to 1.2 cm.

D. Sagittal projection. Recovery of the normal anatomical structure of the posterior cranial fossa (blue circle).

тривентрикулярная гидроцефалия с симметричным увеличением боковых и третьего желудочков.

Клинический диагноз: Основное заболевание: Оклюзионная тривентрикулярная гидроцефалия с блоком ликвороциркуляции на уровне водопровода головного мозга (G 91.8). Мальформация Киари I типа (Q07.0). Осложнения: Гипертензионно-гидроцефальный синдром. Астазия. Абазия.

Консилиумом в составе нейрохирургов, неврологов, врачей лучевой диагностики, реаниматолога принято решение о необходимости проведения хирургического лечения. Получено письменное согласие пациентки на проведение оперативного вмешательства.

26.08.2022 г. пациентке выполнено оперативное вмешательство – эндоскопическая тривентрикулостерностомия дна третьего желудочка (ЭВЦС III) (рис. 2) в сочетании с декомпрессивной субокципитальной краниоэктомией, которая дополнялась ламинэктомией С1. Течение послеоперационного периода было гладким, без развития осложнений. Швы сняты на 10-й день.

После хирургического лечения наблюдался регресс симптомов. При контрольной компьютерной томографии головного мозга от 02.09.2022 (рис. 1С и D) отмечалось умеренное уменьшение в размерах боковых и третьего желудочков, восстановление нормального анатомического строения ЗЧЯ. Рекомендовано наблюдение и лечение у невролога по месту жительства с проведением контрольных нейровизуализационных исследований головного мозга и прохождением курсов консервативной терапии гипертензионно-гидроцефального синдрома раз в полгода.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами описан случай сочетанного течения МК I и окклюзионной гидроцефалии у взрослой пациентки, которой впервые в Республике Таджикистан проведено успешное одномоментное двухэтапное хирургическое лечение.

На сегодняшний день по-прежнему остается неясным, какая из данных патологий является первичной. В одних случаях данные заболевания могут иметь единый патогенез, в других – первичным считается развитие МК I с блоком ликворных ходов на уровне БЗО, что может приводить к развитию гидроцефалии. У некоторых пациентов первично отмечается развитие гидроцефалии, которая впоследствии приводит к развитию МК I с возможным развитием сирингомиелии.

Представляется вероятным, что наблюдаемая клиническая картина обусловлена наличием в представленном клиническом случае у пациентки МК I, характеризующейся малосимптомным неспецифическим течением с последующим формированием гидроцефалии и блока на уровне водопровода мозга при нарастании нарушения анатомического строения ЗЧЯ. Частота встречаемости бессимптомной МК I, по данным разных авторов, составляет 45–50% [9, 10].

Другой гипотезой может рассматриваться формирование МК I за счет внутрочерепной гипертензии, сопровождающейся увеличением градиента давления цереброспинальной жидкости между спинальным и краниальным ликворосодержащими пространствами. Усиление гипертензии вследствие истощения анатомо-функциональных резервов могло привести к формированию/прогрессированию МК I

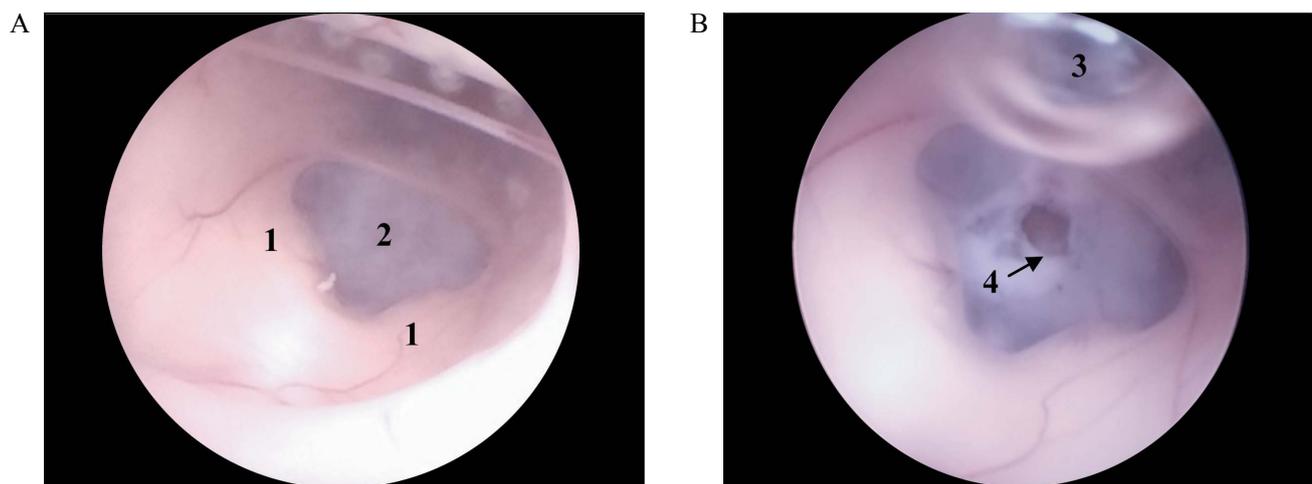


РИС. 2. Вид дна третьего желудочка во время проведения эндоскопической тривентрикулостерностомии пациентки 50 лет с мальформацией Киари I.

А. До наложения стомы: 1 – сосцевидные тела; 2 – дно третьего желудочка.

В. После наложения стомы: 3 – баллонный катетер Фогарти; 4 – стома после бужирования.

FIG. 2. View of the fundus of the third ventricle during endoscopic third ventriculocisternostomy in a 50-year-old woman with Chiari malformation type I.

A. Before the stoma: 1 – mammillary bodies; 2 – the floor of the third ventricle.

B. After applying the stoma: 3 – Fogarty balloon catheter; 4 – the stoma after bougienage.

и усугублению внутричерепной гипертензии за счет сдавления ликворных пространств при перестройке анатомии ЗЧЯ.

Хирургическое лечение пациентов с окклюзионной гидроцефалией заключается в создании внутреннего (ЭВЦС III) либо наружного (имплантация ликворошунтирующих систем) обходного пути тока ликвора [2, 8, 10]. В течение последних нескольких лет широкое применение нашел такой мини-инвазивный способ лечения, как эндоскопическая ЭВЦС III. Данный способ лечения является предпочтительным ввиду малого риска возникновения тяжелых осложнений. Традиционным способом хирургического лечения МК I считается декомпрессия краниовертебрального перехода с восстановлением нормального

анатомического строения ЗЧЯ. Отличительной особенностью представленного клинического случая является одномоментное двухэтапное проведение оперативного вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие сочетания МК I и окклюзионной гидроцефалии у пациента всегда ставит перед лечащим врачом сложный вопрос о тактике лечения пациента. Хирургическое лечение данных пациентов вариативно и разнообразно, с отсутствием единого общепризнанного алгоритма. В данной статье описано успешное одномоментное двухэтапное хирургическое лечение пациента с МК I, развившейся на фоне окклюзионной гидроцефалии.

Соблюдение этических норм

Заявление о согласии. Пациентка дала согласие на публикацию представленной выше статьи «Одномоментное двухэтапное хирургическое лечение сочетанного течения мальформации Киари и окклюзионной гидроцефалии: клинический случай» в журнале «Сеченовский вестник».

Compliance with ethical standards

Consent statement. The patient has consented to the submission of this “Simultaneous two-stage surgical treatment of the combined course of Chiari malformation and occlusive hydrocephalus: a clinical case” to the Sechenov Medical Journal.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.Д. Коситов внес основной вклад в разработку концепции статьи, подготовил текст и согласен принять на себя ответственность за все аспекты клинического наблюдения. Х.Д. Рахмонов, Р.Н. Бердиев, Ш.А. Турдибоев участвовали в разработке концепции статьи и подготовке текста. М.В. Давлатов и У.Х. Рахмонов принимали активное участие в лечении пациента, подготовке материалов и описании клинического наблюдения. Все авторы одобрили окончательную версию публикации.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Dilovar D. Kositov developed the main concept of the article, wrote the text, approved the final version, and agreed to take responsibility for all aspects of the article. Khurshed J. Rahmonov, Rustam N. Berdiev, Sherali A. Turdiboev participated in the development of the concept of the article and the preparation of the text. Manuchehr V. Davlatov, Umed Kh. Rahmonov took an active part in the treatment of the patient, preparation of materials and description of clinical case. All authors approved the final version of the publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Ciaramitaro P, Ferraris M, Massaro F, Garbossa D. Clinical diagnosis-part I: what is really caused by Chiari I. *Childs Nerv Syst.* 2019 Oct; 35(10): 1673–1679. <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04206-z>. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31161267.
- 2 Ciaramitaro P, Massimi L, Bertuccio A, et al. Diagnosis and treatment of Chiari malformation and syringomyelia in adults: international consensus document. *Neurol Sci.* 2022 Feb; 43(2): 1327–1342. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05347-3>. Epub 2021 Jun 15. Erratum in: *Neurol Sci.* 2021 Nov 17. PMID: 34129128.
- 3 Garner O, Rajasekar S, Ramirez A, Iardino A. Type I Chiari malformation presenting in an adult. *BMJ Case Rep.* 2018 Jun 12; 2018: bcr2018224889. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2018-224889>. PMID: 29895578.
- 4 Суфьянов А.А., Суфьянова Г.З., Якимов Ю.А. и др. Малоинвазивная техника эндоскопической вентрикулостерностомии дна III желудочка у детей с окклюзионной гидроцефалией. *Вестник Авиценны.* 2019; 21(3): 400–407. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-400-407>. EDN: WZLMLH
- 5 Kahn E.N., Muraszko K.M., Maher C.O. Prevalence of Chiari I malformation and syringomyelia. *Neurosurg Clin N Am.* 2015 Oct; 26(4): 501–507. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2015.06.006>. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26408058.
- 1 Ciaramitaro P, Ferraris M, Massaro F, Garbossa D. Clinical diagnosis-part I: what is really caused by Chiari I. *Childs Nerv Syst.* 2019 Oct; 35(10): 1673–1679. <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04206-z>. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31161267.
- 2 Ciaramitaro P, Massimi L, Bertuccio A, et al. Diagnosis and treatment of Chiari malformation and syringomyelia in adults: international consensus document. *Neurol Sci.* 2022 Feb; 43(2): 1327–1342. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05347-3>. Epub 2021 Jun 15. Erratum in: *Neurol Sci.* 2021 Nov 17. PMID: 34129128.
- 3 Garner O, Rajasekar S, Ramirez A, Iardino A. Type I Chiari malformation presenting in an adult. *BMJ Case Rep.* 2018 Jun 12; 2018: bcr2018224889. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2018-224889>. PMID: 29895578.
- 4 Sufianov A.A., Sufianova G.Z., Yakimov Yu.A., et al. Minimally invasive technique of endoscopic third ventriculocisternostomy in children with occlusive hydrocephalus. *Vestnik Avitsenny (Avicenna Bulletin).* 2019; 21(3): 400–407 (In Russian). <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-400-407>. EDN: WZLMLH
- 5 Kahn E.N., Muraszko K.M., Maher C.O. Prevalence of Chiari I malformation and syringomyelia. *Neurosurg Clin N Am.* 2015 Oct; 26(4): 501–507. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2015.06.006>. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26408058.

- 6 *Bogdanov E.I., Faizutdinova A.T., Mendelevich E.G., et al.* Epidemiology of symptomatic Chiari malformation in Tatarstan: regional and ethnic differences in prevalence. *Neurosurgery*. 2019 May 1; 84(5): 1090–1097. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy175>. PMID: 29788393.
- 7 *Aitken L.A., Lindan C.E., Sidney S., et al.* Chiari type I malformation in a pediatric population. *Pediatr Neurol*. 2009 Jun; 40(6): 449–454. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2009.01.003>. PMID: 19433279.
- 8 *Buell T.J., Heiss J.D., Oldfield E.H.* Pathogenesis and cerebrospinal fluid hydrodynamics of the Chiari I malformation. *Neurosurg Clin N Am*. 2015 Oct; 26(4): 495–499. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2015.06.003>. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26408057.
- 9 *Giannakaki V., Nissen J.* Foramen magnum decompression for Chiari malformation type I – UK surgical practice. *Br J Neurosurg*. 2022 Dec; 36(6): 737–742. <https://doi.org/10.1080/02688697.2022.2107177>. Epub 2022 Aug 9. PMID: 35946115.
- 10 *George T.M., Higginbotham N.H.* Defining the signs and symptoms of Chiari malformation type I with and without syringomyelia. *Neurol Res*. 2011 Apr; 33(3): 240–246. <https://doi.org/10.1179/016164111X12962202723760>. PMID: 21513644.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Коситов Диловар Давронжонович , докторант PhD 2-го года кафедры нейрохирургии и сочетанной травмы ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино»; врач-нейрохирург нейрохирургического отделения №1 ГУ «Национальный медицинский центр “Шифобахш”».

ORCID: <https://orcid/0000-0001-7331-0809>

Рахмонов Хуршед Джамshedович, д-р. мед. наук, доцент кафедры нейрохирургии и сочетанной травмы ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино»; врач-нейрохирург нейрохирургического отделения №1 ГУ «Национальный медицинский центр “Шифобахш”».

ORCID: <https://orcid/0000-0003-2789-1459>

Бердиев Рустам Намозович, д-р. мед. наук, профессор, заведующий кафедры нейрохирургии и сочетанной травмы ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино».

ORCID: <https://orcid/0000-0002-2443-9769>

Турдибоев Шерали Абдуллоевич, канд. мед. наук, доцент кафедры нейрохирургии и сочетанной травмы ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино»; врач-нейрохирург детского нейрохирургического отделения ГУ «Национальный медицинский центр “Шифобахш”».

ORCID: <https://orcid/0000-0001-6217-926X>

Давлатов Манучебр Валиевич, канд. мед. наук, ассистент кафедры нейрохирургии и сочетанной травмы ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино»; врач-нейрохирург нейрохирургического отделения №1 ГУ «Национальный медицинский центр “Шифобахш”».

ORCID: <https://orcid/0000-0001-8207-2726>

Рахмонов Умеджон Хурshedович, клинический ординатор 1-го года обучения кафедры нейрохирургии и сочетанной травмы ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино»; врач-нейрохирург нейрохирургического отделения №1 ГУ «Национальный медицинский центр “Шифобахш”».

ORCID: <https://orcid/0000-0002-8567-7541>

Dilovar D. Kositov , the 2nd year Doctoral Candidate, Neurosurgery and Combined Trauma Department, Avicenna Tajik State Medical University; Neurosurgeon, Neurosurgery Department №1, SI National medical center of the Republic of Tajikistan – “Shifobakhsh”.

ORCID: <https://orcid/0000-0001-7331-0809>

Khurshed J. Rahmonov, Dr. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Neurosurgery and Combined Trauma Department, Avicenna Tajik State Medical University; Neurosurgeon, Neurosurgery Department №1, SI National medical center of the Republic of Tajikistan – “Shifobakhsh”.

ORCID: <https://orcid/0000-0003-2789-1459>

Rustam N. Berdiev, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Neurosurgery and Combined Trauma Department, Avicenna Tajik State Medical University.

ORCID: <https://orcid/0000-0002-2443-9769>

Sherali A. Turdiboev, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Neurosurgery and Combined Trauma Department, Avicenna Tajik State Medical University; Neurosurgeon, Pediatric Neurosurgery Department, SI National medical center of the Republic of Tajikistan – “Shifobakhsh”.

ORCID: <https://orcid/0000-0001-6217-926X>

Manuchehr V. Davlatov, Cand. of Sci. (Medicine), Assistant Professor, Neurosurgery and Combined Trauma Department, Avicenna Tajik State Medical University; Neurosurgeon, Neurosurgery Department №1, SI National medical center of the Republic of Tajikistan – “Shifobakhsh”.

ORCID: <https://orcid/0000-0001-8207-2726>

Umed Kh. Rahmonov, clinical resident, Neurosurgery and Combined Trauma Department, Avicenna Tajik State Medical University; Neurosurgeon, Neurosurgery Department №1, SI National medical center of the Republic of Tajikistan – “Shifobakhsh”.

ORCID: <https://orcid/0000-0002-8567-7541>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет)