



ISSN print 2713-2927
ISSN online 2713-265X

СИБИРСКИЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ
SCIENCE AND PRACTICE PEER REVIEWED JOURNAL

Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine



ТОМСКИЙ НИМЦ
НИИ КАРДИОЛОГИИ

1'2025
Том 40



ISSN print 2713-2927
ISSN online 2713-265X

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук» (Томский НИМЦ)

СИБИРСКИЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Журнал выходит ежеквартально с 1996 г.

Том 40, № 1, 2025

Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences

SIBERIAN JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

Journal is published from 1996 quarterly

Volume 40, No. 1, 2025

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

- От главного редактора 9 From the editor-in-chief
- НИИ кардиологии – 45 лет 10 Cardiology Research Institute TNRMС is 45 years old
- ### ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ REVIEWS AND LECTURES
- 11 **Попов С.В., Маслов Л.Н., Мухомедзянов А.В., Слидневская А.С., Кан А., Нарыжная Н.В., Бирулина Ю.Г., Ласукова Т.В., Подоксенов Ю.К.**
Пептиды – кардиопротекторные препараты будущего. Адrenomедуллин
Ivanova A.A., Timofeev Yu.S., Metelskaya V.A., Dzhioeva O.N., Shalnova S.A., Drapkina O.M.
Cardiac troponins: mechanisms of release and new options for diagnosis and prognosis of cardiovascular disease (literature review)
- 19 **Иванова А.А., Тимофеев Ю.С., Метельская В.А., Джиоева О.Н., Шальнова С.А., Драпкина О.М.**
Сердечные тропонины: от молекулярно-биологических механизмов к новым перспективам в диагностике и прогнозировании исходов сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы).
Kovelkova M.N., Iakovleva E.G.
Artificial intelligence in the prevention and diagnosis of cardiovascular diseases in Russia (literature review)
- 28 **Ковелькова М.Н., Яковлева Е.Г.**
Системы искусственного интеллекта в профилактике и диагностике сердечно-сосудистой патологии в России (систематический обзор)
- ### КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ CLINICAL INVESTIGATIONS
- 42 **Цыганкова Д.П., Кривошапова К.Е., Баздырев Е.Д., Кареева А.И., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л.**
Возможности биоимпедансного анализа для диагностики компонентов остеосаркопенического ожирения
Tsygankova D.P., Krivoshapova K.E., Bazdyrev E.D., Kareeva A.I., Artamonova G.V., Barbarash O.L.
Potential of bioimpedance analysis for diagnostics of osteosarcopenic obesity components
- 51 **Буховец И.Л., Лавров А.Г., Максимова А.С., Павленко О.А., Завадовский К.В., Ворожцова И.Н.**
Сравнительная оценка эхокардиографических аспектов ремоделирования сердца при метаболическом синдроме и немассивной тромбоэмболии легочной артерии
Bukhovets I.L., Lavrov A.G., Maksimova A.S., Pavlenko O.A., Zavadovsky K.V., Vorozhtsova I.N.
Comparative assessment of echocardiographic aspects of cardiac remodeling in metabolic syndrome and non-massive pulmonary embolism
- 59 **Седашкина О.А., Колсанов А.В.**
Эхографические предикторы хронической болезни почек у детей
Sedashkina O.A., Kolsanov A.V.
Ultrasound predictors of chronic kidney disease in children
- 69 **Сморгон А.В., Соколов А.А., Солдатенко М.В.**
Амплитуда систолического смещения плоскости фиброзного кольца трикуспидального клапана в оценке сократимости правого желудочка у детей
Smorgon A.V., Sokolov A.A., Soldatenko M.V.
The use of tricuspid annular plane systolic excursion in assessment of right ventricular contractility in children
- 77 **Хоанг Т.Н., Maiskov В.В., Мерай И.А., Кобалава Ж.Д.**
Ширина распределения эритроцитов как новый прогностический фактор госпитальной летальности у пациентов с острым инфарктом миокарда
Hoang T.H., Maiskov V.V., Merai I.A., Kobalava Zh.D.
Red cell distribution width as a novel prognosticator for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction
- 85 **Васильцева О.Я., Зейналов Д.Ф., Едемский А.Г., Гранкин Д.С., Лавров А.Г., Сирота Д.А., Чернявский А.М.**
Резервные возможности сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией
Vasil'tseva O.Ya., Zeynalov D.F., Edemskiy A.G., Grankin D.S., Lavrov A.G., Sirota D.A., Chernyavskiy A.M.
Reserve capabilities of the cardiovascular and respiratory systems in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension
- 95 **Теплов П.В., Миллер А.Ю., Гвоздь Е.М., Полякова Ю.Н., Сакович В.А., Соинов И.А.**
Отдаленные результаты хирургической коррекции коарктации аорты у новорожденных: пилотное проспективное двухцентровое исследование
Teplov P.V., Miller A.Yu., Gvozd' Ye.M., Polyakova Yu.N., Sakovich V.A., Soynov I.A.
Long-term outcomes of surgical correction of aortic coarctation in newborns: a pilot prospective multicenter study
- 103 **Евтушенко В.В., Жилина А.Н., Павлюкова Е.Н., Евтушенко А.В.**
Нерезекционные методики коррекции митральной недостаточности II типа по A. Carpentier
Evtushenko V.V., Zhilina A.N., Pavlyukova E.N., Evtushenko A.V.
Non-resection techniques for correcting type II mitral regurgitation by A. Carpentier
- 110 **Аmineva A.M., Lakman I.A., Badykova E.A., Shamuratov M.N., Rakhimova R.F., Khismatullina Z.R., Mezenceva A.I., Zagidullin N.Sh.**
Отдаленные сердечно-сосудистые события у пациентов с псориазом, ишемической болезнью сердца и их сочетанием
Amineva A.M., Lakman I.A., Badykova E.A., Shamuratov M.N., Rakhimova R.F., Khismatullina Z.R., Mezenceva A.I., Zagidullin N.Sh.
Remote cardiovascular events in patients with psoriasis, coronary heart disease and their combination
- 120 **Окишева Е.А., Трушина О.Ю., Мадоян М.Д., Фиданян С.Е., Пятигорец Е.С., Сорокина С.А., Зотова Д.А., Елизаров М.П., Лычагин А.В., Фомин В.В.**
Особенности терапевтического мониторинга после планового эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов в условиях реальной клинической практики: одноцентровое проспективное когортное исследование
Okisheva E.A., Trushina O.Iu., Madoyan M.D., Fidanyan S.E., Pyatigorets E.S., Sorokina S.A., Zotova D.A., Elizarov M.P., Lychagin A.V., Fomin V.V.
Real-world therapeutic monitoring after elective total knee and hip arthroplasty: single-center prospective cohort study

Аскетова Б.А., Маздорова Е.В., Шахматов С.Г., Щепина Ю.В., Рябиков А.Н.

Ретроспективный анализ нефармакологических факторов, ассоциированных с неэффективным контролем артериальной гипертензии в клинической выборке

Остроухова Э.В., Полунина О.С., Прокофьева Т.В., Севостьянова И.В., Белякова И.С.

Белковый и липидный оксидативный стресс при различных фенотипах хронической обструктивной болезни легких в условиях кардиореспираторной коморбидности и при ее отсутствии

Попова А.А., Зюбанова И.В., Рюмшина Н.И., Мордовин В.Ф., Личикаки В.А., Манукян М.А., Солонская Е.И., Хунхинова С.А., Скомкина И.А., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Гусакова А.М., Руденко В.В., Фальковская А.Ю.

Хроническая болезнь почек у больных резистентной артериальной гипертензией: связь с клиническим профилем и жировыми депо

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Яковлева Н.Ф., Цыганкова О.В., Пасман Н.М.

Особенности ведения беременности при семейной гиперхолестеринемии: клинический случай

Реброва Н.В., Крапивина А.С., Связова Н.Н., Щербань Н.В., Степанов И.В., Лихоманов К.С.

Клинический случай тяжелой недостаточности аортального клапана вследствие анкилозирующего спондилита

Ким Г.И., Дадашов М.С., Филиппов А.А., Новиков М.А., Иванов Д.В., Каменских М.С., Шматов Д.В.

Особенности применения интраоперационного ультразвукового эписканирования аорты в зависимости от клинической ситуации

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Амонотиди А.В., Булгакова А.С., Бойков В.А., Аржаник М.Б., Барановская С.В., Перфильева Д.Ю., Деев И.А., Кобякова О.С.

Анализ факторов, ассоциированных с высокой вероятностью летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), получавших лечение в стационарных условиях

ЦИФРОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Долгалёв И.В., Вражнов Д.А., Толмачев И.В., Старикова Е.Г., Каверина И.С., Завьялова М.В.

Определение предикторов неблагоприятного исхода в подострый период инфекции SARS-CoV-2 с помощью методов машинного обучения

Бородулина Е.А., Гогоберидзе Ю.Т., Просвиркин И.А., Бородулин Б.Б., Вдоушкина Е.С., Поваляева Л.В., Жилинская К.В., Поваляев Е.И., Карась С.И.

Оценка эффективности использования технологий искусственного интеллекта для скрининга заболеваний легких в муниципальной больнице

Бурсов А.И., Сафонова Д.М.

Исследование изображений в открытых датасетах глазного дна при диабетической ретинопатии, предназначенных для обучения нейросетевых алгоритмов

Буг Д.С., Наркевич А.Н., Тишков А.В., Петухова Н.В.

Алгоритм оценки патогенности мутаций при опухолях на основе ретроспективного исследования патогенных и нейтральных генетических вариантов

127 Asketova B.A., Mazdorova E.V., Shakhmatov S.G., Shchepina Yu.V., Ryabikov A.N.

Retrospective analysis of non-pharmacological factors associated with ineffective control of arterial hypertension in a clinical sample

136 Ostroukhova E.V., Polunina O.S., Prokofieva T.V., Sevostyanova I.V., Belyakova I.S.

Protein and lipid oxidative stress in different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease with and without cardiorespiratory comorbidity

147 Popova A.A., Zyubanova I.V., Ryumshina N.I., Mordovin V.F., Lichikaki V.A., Manukyan M.A., Solonskaya E.I., Khunhkhinova S.A., Skomkina I.A., Afanasiev S.A., Rebrova T.Yu., Gusakova A.M., Rudenko V.V., Falkovskaya A.Yu.

Renal dysfunction in patients with resistant hypertension: association with clinical profile and fat depots

CLINICAL CASES

159 Berezikova E.N., Shilov S.N., Yakovleva N.F., Tsygankova O.V., Pasman N.M.

Features of pregnancy management in familial hypercholesterolemia: a case report

166 Rebrova N.V., Krapivina A.S., Sviazova N.N., Shcherban N.V., Stepanov I.V., Likhomanov K.S.

Clinical case of severe aortic valve insufficiency due to ankylosing spondyloarthritis

177 Kim G.I., Dadashov M.S., Filippov A.A., Novikov M.A., Ivanov D.V., Kamenskikh M.S., Shmatov D.V.

Application of intraoperative ultrasound epi-aortic scanning in various clinical cases

SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

187 Amonotidi A.V., Bulgakova A.S., Boykov V.A., Arzhanik M.B., Baranovskaya S.V., Perfilieva D.Y., Deev I.A., Kobayakova O.S.

Analysis of factors associated with a high probability of fatal case in patients with new coronavirus infection (COVID-19) treated in hospital

DIGITAL TECHNOLOGIES IN MEDICINE AND HEALTHCARE

199 Dolgalev I.V., Vrazhnov D.A., Tolmachev I.V., Starikova E.G., Kaverina I.S., Zavyalova M.V.

Determination of predictors of an unfavorable outcome in the subacute period of SARS-CoV-2 infection using machine learning methods

209 Borodulina E.A., Gogoberidze Y.T., Prosvirkin I.A., Borodulin B.B., Vdoushkina E.S., Povalyaeva L.V., Zhilinskay K.V., Povalyaev E.I., Karas S.I.

Effectiveness of artificial intelligence for lung disease screening in a municipal hospital

218 Bursov A.I., Safonova D.M.

Study of images in open datasets of the ocular fundus in diabetic retinopathy designed for training neural network algorithms

226 Bug D.S., Narkevich A.N., Tishkov A.V., Petukhova N.V.

An algorithm for assessing the pathogenicity of genetic mutations in tumor based on a retrospective study of pathogenic and neutral genetic variants

Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины / Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine

Основная цель журнала — информирование читательской аудитории о новейших достижениях и перспективах развития отечественной и зарубежной медицинской науки, формирование научного мировоззрения, передача научной эстафеты от авторитетных исследователей молодым ученым, активная пропаганда принципов научно обоснованной клинической практики. Приоритетно публикуются работы, посвященные проблемам фундаментальной и прикладной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, а также смежным научным дисциплинам. Наряду с обсуждением общемировых трендов большое внимание уделяется результатам исследования популяционных закономерностей, особенностям клинического течения и исходов, а также специфике оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях и коморбидной патологии в экстремальных условиях сибирских территорий.

The journal allows readers to get acquainted with the latest developments in medical science and practice. It promotes ideals and integrity that the leaders of Siberian medicine have been committed to. Primary remit of the journal focuses on the key questions of cardiology, cardiac surgery, and related scientific disciplines. We encourage publication of papers addressing the etiology, pathogenesis, epidemiology, clinical presentation, state-of-the-art diagnostics, prevention, treatment, cardiovascular comorbidities, rehabilitation, and improvement of medical care for cardiovascular patients.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ / EDITORIAL BOARD

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР / EDITOR-IN-CHIEF

Р. С. Карпов,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/284>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия
https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=56436
<https://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

Rostislav S. Karpov,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА / DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

С. В. Попов,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/352>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=149197
<https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

Sergey V. Popov, M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

И. А. Трубачева,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/397>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=454487
<http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

Irina A. Trubacheva, M.D., Dr. Sci. (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР / SCIENTIFIC EDITOR

С. Е. Пекарский,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/340>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия
https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=405896
<http://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

Stanislav E. Pekarsky, M.D., Dr. Sci. (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

А.Ю.Фальковская,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/404/falkovskaja-alla-jujevna>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия
https://www.elibrary.ru/author_items.asp?authorid=568594&p_ubrole=100&show_refs=1&show_option=0
<http://orcid.org/0000-0002-5638-3034>

Alla Yu. Falkovskaya

M. D., Dr. Sci. (Med.)
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ / EXECUTIVE SECRETARY

С. И. Карась, <https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283>

д-р мед. наук, доцент
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия
https://www.elibrary.ru/author_profile.asp?authorid=79963
<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

Sergey I. Karas, M.D., Dr. Sci. (Med.), Ass. Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Н. Д. Анфиногорова,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/213>

д-р мед. наук

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

Nina D. Anfinogenova,

M.D., Dr. Sci. (Med.). Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Г. В. Артамонова,

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/artamonova-galina-vladimirovna.html>

д-р мед. наук, профессор

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

Galina V. Artamonova,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Dmitriy N. Atochin,

<http://cvrc.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/>

M.D., Ph.D., Ass. Professor, Cardiology Division, Department of Medicine, Cardiovascular Research Center, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Charlestown, MA 02129, Boston, USA
<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>

С. А. Афанасьев,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216>

д-р мед. наук, профессор

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Sergey A. Afanas'ev,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

А. А. Бощенко,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227>

д-р мед. наук

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>

Alla A. Boshchenko,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

А. А. Гарганеева,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>

д-р мед. наук, профессор

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

Alla A. Garganeeva,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

В. В. Гафаров,

<http://iimed.ru/struktura-instituta/laboratorii/laboratoriya-psihologicheskikh-i-socialnih-problem.html>

д-р мед. наук, профессор

Научно-исследовательский институт терапии и профилак-

ческой медицины – филиал Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

Valeriy V. Gafarov,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Institute for Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

Ю. И. Гринштейн,

[https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=user&id=1229](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229)

д-р мед. наук, профессор

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>

Yury I. Greenstein,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

А. П. Дергилов,

<http://ngmu.ru/users/40578>

д-р мед. наук, профессор

Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-8637-408>

Alexandr P. Dergilev,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Б. Н. Козлов,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/288>

д-р мед. наук

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

<http://orcid.org/0000-0002-0217-7737>

Boris N. Kozlov,

Dr. Sci. (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

С. М. Комиссарова,

https://www.cesurg.ru/ru/authors/9786.html?SSr=410134b36618ffff27c_07e70a0e122918-1592

д-р мед. наук, доцент

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

Svetlana M. Komissarova,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Ass. Professor, Republic Scientific and Practice Centre “Cardiology”, Minsk, Belarus Republic

О.В. Куделина

<https://ssmu.ru/about/employee/kudelina.ov%27>

д-р мед. наук, доцент. Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

https://www.elibrary.ru/author_items.asp?authorid=636572&pubrole=100&show_refs=1&show_option=0

<https://orcid.org/0000-0003-2921-3272>

Olga V. Kudelina

M. D., Dr. Sci. (Med.), Ass. Professor

Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

https://www.elibrary.ru/author_items.asp?authorid=636572&pubrole=100&show_refs=1&show_option=0

<https://orcid.org/0000-0003-2921-3272>

Н. П. Митьковская,

<https://www.bsmu.by/page/11/350/>

д-р мед. наук, профессор
Белорусский государственный медицинский университет, Минск,
Республика Беларусь

<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>

Natalya P. Mitkovskaya,

M.D., Ph.D., Professor, Belarusian State Medical University, Minsk,
Belarus Republic

И. В. Осипова,

<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

д-р мед. наук, профессор
Алтайский государственный медицинский университет Министер-
ства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия

<http://orcid.org/0000-0002-6845-6173>

Irina V. Osipova,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Altai State Medical University,
Barnaul, Russia

А. Н. Репин,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский на-
циональный исследовательский медицинский центр Российской

академии наук, Томск, Россия

<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

Alexei N. Repin,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk
National Research Medical Center, Tomsk, Russia

В. В. Рябов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>

д-р мед. наук, доцент
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский на-
циональный исследовательский медицинский центр Российской
академии наук, Томск, Россия

<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

Vyacheslav V. Ryabov,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Ass. Professor, Cardiology Research Institute,
Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Ю. Г. Самойлова,

https://ssmu.ru/about/employee/samoilova.yg?sphrase_id=15668

д-р мед. наук, профессор
Сибирский государственный медицинский университет Мини-
стерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>

Iuliia G. Samoilova,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Siberian State Medical University,
Tomsk, Russia

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Ottavio Alfieri,

<https://www.hsr.it/dottori/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor of Cardiac Surgery, Senior Consultant at San
Raffaele Scientific Institute, University Hospital, Milan, Italy

<https://orcid.org/0000-0001-6335-164X>

Л. И. Афтanas,

<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Сибир-
ское отделение Российской академии наук, Новосибирск, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>

Lubomir I. Aftanas,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science,
Professor, Research Institute for Neuroscience and Medicine,
Novosibirsk, Russia

О. Л. Барбараш,

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpsz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сер-
дечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

Olga L. Barbarash,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science,
Professor, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular
Diseases, Kemerovo, Russia

А. В. Врублевский,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский на-
циональный исследовательский медицинский центр Российской
академии наук, Томск, Россия

<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>

Alexander V. Vrublevskiy,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National
Research Medical Center, Tomsk, Russia

H. Danenberg,

<https://www.radcliffcardiology.com/authors/haim-danenberg>

M.D., Ph.D., Professor, Head of Interventional Cardiology Unit,
Dept. of Cardiology at Hebrew University of Jerusalem – Hadassah,
Jerusalem, Israel

James M. Downey,

<https://www.southalabama.edu/colleges/com/departments/phys-cellbio/faculty.html>

Professor Emeritus, Department of Physiology and Cell Biology,
College of Medicine, University of South Alabama, Texas, USA

<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>

О. М. Драпкина,

<https://gncipm.ru/o-czentre/biografiya-direktora-czentra-o-m-drapkinoj.html>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Национальный медицинский исследовательский центр терапии и
профилактической медицины Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Москва, Россия

<http://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Oksana M. Drapkina

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of
Science, Professor, National Medical Research Center for Therapy and
Preventive Medicine, Moscow, Russia

А. В. Евтушенко,

<https://old.kemcardio.ru/nauka/nauchnyie-podrazdeleniya-nii/otdel-xirurgii-serdcza-i-sosudov/>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сер-
дечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

Alexey V. Evtushenko,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Research Institute for Complex Issues of
Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

В. В. Калюжин,

<http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyujin/>

д-р мед. наук, профессор

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия
<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

Vadim V. Kalyuzhin,
 M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Jaroslav D. Kasprzak,
<https://esc365.escardio.org/person/1809>
 M.D., Ph.D., Professor, Department of Cardiology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland
<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>

Julia Kzhyshkowska,
<https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837>
 д-р биол. наук, профессор
 Гейдельбергский университет, Томский государственный университет, Гейдельберг, Германия, Томск, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>

О. С. Кобякова,
<https://mednet.ru/sotrudniki/kobyakova-olga-sergeevna>
 д-р мед. наук, профессор
 Центральный Научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
<http://orcid.org/0000-0003-0098-1403>

Olga S. Kobyakova,
 M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow, Russia

И. А. Ковалев,
<https://cardio-rus.ru/about/structure/kovalev-igor-aleksandrovich/>
 д-р мед. наук, профессор
 Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Российской национальной исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

Igor A. Kovalev,
 M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Clinical Institute for Pediatrics, Moscow, Russia

Frantisek Kolar,
<https://www.fgu.cas.cz/en/departments/vyvojova-kardiologie>
 Ph.D., Professor, Department of Developmental Cardiology, Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic
<http://www.researcherid.com/rid/A-7852-2012>

Navin C. Nanda,
<https://iscu.org/president-dr-navin-nanda>
 M.D., Ph.D., Professor
 University of Alabama, Birmingham, USA
<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

С. А. Некрылов,
<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>
 д-р ист. наук, профессор
 Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>

Sergey A. Nekrylov,
 Dr. Sci. (Hist.), Professor, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

Eli Ovsyshcher,
<https://esc365.escardio.org/person/294>
 M.D., Ph.D., Professor (Em) of Medicine, Ben Gurion University, Beer-Sheva, Israel

Natesa G. Pandian
 M.D., Professor

Heart & Vascular Institute, Hoag Heart Valve Center, Tufts University School of Medicine, Boston, USA
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

Fausto J. Pinto,
<https://www.medicina.ulisboa.pt/todos-os-contactos>
 M.D., Ph.D., Professor
 Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal
<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

В. П. Пузырев,
<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/puzыrev-valeriy-pavlovich/>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
 Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия
<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

Valeriy P. Puzыrev,
 M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, Medical Genetics Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

В.А. Степанов,
<https://www.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/stepanov-vadim-anatolevich/>

д-р биол. наук, профессор, академик РАН
 Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия
https://www.tnimc.ru/upload/personalii_files/stepanov.png

Vadim A. Stepanov,
 Dr. Sci. (Biol.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

I. Feoktistov
<https://wag.app.vanderbilt.edu/PublicPage/Faculty/Details/26923>
 M.D., Ph.D., Professor Emeritus
 Cardiovascular Division, School of Medicine, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA
<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

Leon J. Frazin,
<https://hospital.uillinois.edu/find-a-doctor/leon-j-frazin>
 M.D., The Division of Cardiology, University of Illinois, Chicago, USA
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

Michal Chudzik,
<https://esc365.escardio.org/person/72672>
 M.D., Ph.D., Professor, Medical University of Lodz, Poland
<https://orcid.org/0000-0003-2606-4005>

А. М. Чернявский,
<https://meshalkin.ru/direktor-tsentra>
 д-р мед. наук, чл-корр. РАН, профессор
 Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия
<http://orcid.org/0000-0001-9818-8678>

Alexander M. Chernyavskiy,
 M.D., Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia

Е. Л. Чойнзонов,
<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/choynzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
 Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; Сибирский государственный медицинский

университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия
<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

Evgeny L. Chojnzonov,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center;
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Е. В. Шляхто,

http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Национальный медицинский исследовательский центр имени

В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>

Evgeny V. Shlyakhto,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, V. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Jan Janousek,

<https://esc365.escardio.org/person/6229>

M.D., Ph.D., Professor, Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

<http://orcid.org/0000-0002-4932-1150>

С правилами по оформлению статей можно ознакомиться на сайте журнала по адресу:
<https://cardiotomsk.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

История издания журнала	Регулярная публикация выпусков журнала началась в 1996 г. после 65-летнего перерыва. Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.
History of publication of the journal	Regular publication of Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine has been restarted in 1996 after 65-year gap. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine is included in the list of peer-reviewed journals recommended for publication of the results of doctoral theses for academic degrees of Candidate and Doctor of Medical Sciences.
Периодичность Frequency	Ежеквартально Quarterly
Префикс DOI DOI Prefix	10.29001
ISSN print	2713-2927
ISSN online	2713-265X
Свидетельство о регистрации средства массовой информации Mass media registration certificate	Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Рег. номер: ПИ № ФС 77-78659 от 30.07.2020. The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of IT and Communications No. FS 77-78659, 30.07.2020.
Стоимость одного выпуска The cost of one issue	Свободная цена Free price
Условия распространения материалов Content distribution terms	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License This content is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License
Учредитель Founder	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ) Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk NRMC)
Издатель Publisher	634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а
Редакция Editorial office	Тел./факс: (3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation Tel./fax 7 (8-3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru
Редакторы Editors	О.М. Рудникович, Т.Н. Вазим, А.П. Игнашина O.M. Rudnikovich, T.N. Vazim, A.P. Ignashina
Переводчик Translator	А.П. Игнашина A.P. Ignashina
Менеджер Manager	Т.В. Тихонова T.V. Tikhonova
Оригинал-макет	И.Ю. Тимохина, А.А. Тимохин
Original layout	I.Yu. Timokhina, A.A. Timokhin
Тираж Circulation	500 экз. 500 copies
Типография	Журнал отпечатан на полиграфическом оборудовании Издательства Томского государственного университета 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36
Printing house	Tomsk State University Publishing House 36, Lenina str., Tomsk, 634050, Russian Federation
Выход в свет Date of issue	28.03.2025 March, 28, 2025

© Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины, 2025
© Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2025

От главного редактора

Дорогие коллеги!

В 2025 г. мы отмечаем знаменательное событие - 45-летие НИИ кардиологии – филиала Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. Институт был открыт 13 июня 1980 г. приказом Министра здравоохранения СССР академика Б.В. Петровского как Сибирский филиал Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР. Кроме основных направлений научных исследований на институт было возложено «научно-методическое руководство лечебно-профилактическими учреждениями, расположенными в районе Сибири и Дальнего Востока по вопросам клинической кардиологии и внедрению научных достижений в практику здравоохранения».

С целью реализации поставленных задач была сформирована научно-практическая программа разработки организационных и научных методов повышения эффективности кардиологической службы Сибири (РОН-МЭКС). В ее создании и воплощении в жизнь принимали участие ведущие ученые учреждений СО АМН СССР и медицинских институтов Сибири и Дальнего Востока.

Для эффективной научной коммуникации возникла необходимость в издании регионального научно-практического журнала. В 1996 г. дирекция НИИ кардиологии и Сибирский медицинский фонд имени академика АМН СССР Д.Д. Яблокова инициировали возобновление издания, выпускавшегося в 20-е гг. XX в. исторического «Сибирского медицинского журнала». Все эти годы издателем журнала, который в настоящее время преобразован в «Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины», является НИИ кардиологии Томского НИМЦ. 2025 год является для журнала юбилейным - мы публикуем его сороковой выпуск.

Этот выпуск открывается тремя обзорными статьями, первая из которых продолжает серию работ коллег из НИИ кардиологии Томского НИМЦ по кардиопротекторным препаратам. В смежной области диагностики и прогнозирования исходов сердечно-сосудистых заболеваний проведен анализ данных литературы, предложенный учеными НИИЦ терапии и профилактической медицины (Москва). Еще один обзор, представленный сотрудниками РНИМУ им. Н.И. Пирогова, отражает последовательное проникновение технологий искусственного интеллекта в различные области медицины, в данном случае в кардиологию.

Клинические исследования посвящены разным медицинским областям – кардиологии, нефрологии, саркопении, дерматологии, пульмонологии. Среди них есть работы по хирургической коррекции, значительная часть публикаций касается различных аспектов патофизиологии заболеваний и коморбидности, применения методов лучевой, функциональной диагностики.

Коллеги из НИИ кардиологии (Томск) описали успешное хирургическое лечение тяжелой аортальной недостаточности у пациента с поздно диагностированным анкилозирующим спондилитом. Авторы из СПбГУ (Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова) представили серию клинических случаев, где показали важность использования современных визуализирующих методик для выбора тактики коронарного шунтирования. В статье коллег из Новосибирска продемонстрировано успешное ведение беременности у пациентки с семейной гиперхолестеринемией на фоне мультифокального атеросклероза.

Увеличивается количество поступающих рукописей по применению цифровых технологий в медицине и здравоохранении. В данном выпуске публикуются результаты использования машинного обучения для прогнозирования неблагоприятного исхода при инфекции SARS-CoV-2, для скрининга заболеваний легких. Представлен анализ открытых датасетов изображений глазного дна при диабетической ретинопатии и алгоритм оценки онкогенности генетических полиморфизмов и мутаций генов.

Спектр публикаций в юбилейном выпуске, как обычно, достаточно широкий. Думаю, что все желающие смогут найти в нем статьи, отвечающие их научным интересам. Приятного и полезного чтения!



**С уважением и надеждой
на продолжение сотрудничества,
главный редактор, академик РАН,
проф. Р.С. Карпов**



НИИ кардиологии Томского НИМЦ отметит 45-летие

13 июня 2025 г. исполняется 45 лет со дня основания НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ) – один из ведущих кардиологических центров в Российской Федерации, единственный в своем роде клинический, научный и образовательный комплекс на востоке страны. Более 40 лет институт выполнял функции головного учреждения по проблемам кардиологии в Сибири и на Дальнем Востоке.

Основными направлениями деятельности института являются фундаментальные и прикладные научные исследования в области кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии; оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи взрослому и детскому населению; подготовка научных, врачебных кадров в рамках современной системы непрерывного последипломного медицинского образования. Формирование института как клинического научного учреждения с созданием крупных научных школ позволило НИИ кардиологии Томского НИМЦ занять особые позиции в отечественном здравоохранении и охране кардиологического здоровья населения.

Юбилейные мероприятия пройдут в Томске 19-20 июня 2025 г. и будут включать в себя проведение XI Съезда кардиологов Сибирского федерального округа, а также торжественное заседание, которое состоится 19 июня 2025 г. в здании Томской областной универсальной научной библиотеки им. А.С. Пушкина (г. Томск, ул. К. Маркса, 14).

Подробнее об XI Съезде кардиологов Сибирского федерального округа https://portal.cardio-tomsk.ru/xi_congress-cardiologists2025

Подробнее о НИИ кардиологии Томского НИМЦ <https://www.cardio-tomsk.ru/> в разделах: Новости и 45 лет мы лечим ваши сердца

Присоединяйтесь к нам в социальных сетях <https://t.me/cardiotomsk> <https://m.vk.com/ricardiology>

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-11-18>
УДК 616.12:615.038:577.112

Пептиды – кардиопротекторные препараты будущего. Адреномедуллин

С.В. Попов¹, Л.Н. Маслов¹, А.В. Мухомедзянов¹,
А.С. Слидневская¹, А. Кан¹, Н.В. Нарыжная¹,
Ю.Г. Бирулина², Т.В. Ласукова², Ю.К. Подоксенов¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ),

634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России),

634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Повсеместное внедрение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в качестве метода терапии острого инфаркта миокарда (ОИМ) позволило радикально снизить летальность при этом заболевании. Однако смертность все же остается высокой: по некоторым оценкам, при инфаркте миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (STEMI) она может достигать 7–9%. Сегодня при применении ЧКВ на первый план выступает реперфузионное повреждение сердца. К сожалению, лекарственные препараты, применяемые в клинической практике для лечения ОИМ, малоэффективны в отношении реперфузионного повреждения сердца. Существует настоятельная необходимость в разработке лекарственных препаратов с молекулярным механизмом действия, отличным от механизма действия тех препаратов, которые уже применяются для лечения ОИМ. Прототипом для создания подобных препаратов мог бы стать полипептид адреномедуллин.

Цель обзора: анализ публикаций, посвященных кардиопротекторному эффекту адреномедуллина при ишемии и реперфузии (И/Р) сердца. Показано, что адреномедуллин уменьшает размер ИМ, ингибирует апоптоз кардиомиоцитов, препятствует возникновению постинфарктного ремоделирования сердца. Адреномедуллин способен избирательно усиливать толерантность сердца к реперфузионному повреждению. Продемонстрировано, что кардиопротекторный эффект адреномедуллина связан с активацией киназы Akt, NO-синтазы, протеинкиназы A, увеличением уровня цГМФ в ткани миокарда и усилением синтеза NO в сердце.

Ключевые слова:	кардиопротекторные препараты; пептиды; ишемия / реперфузия; постинфарктное ремоделирование сердца; адреномедуллин.
Финансирование:	работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда №23-65-10017. Раздел, посвященный постинфарктному ремоделированию сердца, подготовлен в рамках государственного задания 122020300042-4.
Для цитирования:	Попов С.В., Маслов Л.Н., Мухомедзянов А.В., Слидневская А.С., Кан А., Нарыжная Н.В., Бирулина Ю.Г., Ласукова Т.В., Подоксенов Ю.К. Пептиды – кардиопротекторные препараты будущего. Адреномедуллин. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(1):11–18. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-11-18 .

Peptides are cardioprotective drugs of the future. Adrenomedullin

**Sergey V. Popov¹, Leonid N. Maslov¹, Alexander V. Mukhomedzyanov¹,
Alisa S. Slidnevskaya¹, Artur Kan¹, Natalia V. Naryzhnaya¹, Yulia G. Birulina²,
Tatyana V. Lasukova², Yuri K. Podoxenov¹**

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC),
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Siberian State Medical University),
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

The widespread use of percutaneous coronary intervention (PCI) as a method of treatment for acute myocardial infarction (AMI) has radically reduced mortality in this disease. However, the mortality rate still remains high and, according to some reports, for myocardial infarction with ST segment elevation can reach 7–9%. Today, when using PCI, cardiac reperfusion injury comes to the fore. Unfortunately, drugs used in clinical practice for treatment of AMI are low effective against reperfusion injury of the heart. There is an urgent need to develop drugs with a molecular mechanism of action that is different from those of drugs already used to treat AMI. The prototype for creating such drugs could be polypeptide adrenomedullin. The purpose of this review is to analyze articles devoted to the cardioprotective effect of adrenomedullin in cardiac ischemia and reperfusion. Adrenomedullin has been shown to reduce myocardial infarct size, inhibit cardiomyocyte apoptosis, and prevent the occurrence of post-infarction cardiac remodeling. Adrenomedullin is able to selectively enhance cardiac tolerance to reperfusion injury. It has been shown that the cardioprotective effect of adrenomedullin is associated with activation of Akt kinase, NO-synthase, protein kinase A, an increase in the cGMP level in myocardial tissue and increased NO synthesis in the heart.

Keywords:	cardioprotective drugs; peptides; ischemia/reperfusion; post-infarction cardiac remodeling; adrenomedullin.
Funding:	the study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-65-10017. The section on post-infarction cardiac remodeling was prepared in the framework of the state assignment 122020300042-4.
For citation:	Popov S.V., Maslov L.N., Mukhomedzyanov A.V., Slidnevskaya A.S., Kan A., Naryzhnaya N.V., Birulina Yu.G., Lasukova T.V., Podoxenov Yu.K. Peptides are cardioprotective drugs of the future. Adrenomedullin. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(1):11–18. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-11-18 .

Введение

Повсеместное внедрение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) привело к радикальному снижению внутригоспитальной смертности от острого инфаркта миокарда (ОИМ) в России и в развитых странах. Однако этот показатель все же остается высоким [1–5] и, согласно некоторым оценкам, может достигать 9,4% [6]. Особенно высока смертность среди пациентов, у которых не удается возобновить коронарную перфузию в полном объеме, то есть у больных с микроваскулярной обструкцией коронарных артерий [7] и у пациентов с кардиогенным шоком [8]. По всей видимости, эффективность ЧКВ при лечении ОИМ достигла своего максимума, и ожидать дальнейшего снижения смертности от ОИМ не стоит. Есть основания полагать, что добиться снижения смертности от ОИМ можно будет с помощью лекарственных препаратов, молекулярный механизм действия которых отличается от тех препаратов, которые уже много лет применяются в клинической практике для лечения ОИМ. Общеизвестно, что в основе патогенеза ОИМ лежат ишемические и реперфузионные повреждения сердца, последние возни-

кают при реканализации инфаркт-связанной коронарной артерии [9].

Предотвратить появление ишемических повреждений сердца, возникающих на догоспитальном этапе миокарда, мы не можем. В лучшем случае, с помощью блокаторов β -адренорецепторов или антагонистов Ca^{2+} -каналов L-типа можно замедлить гибель кардиомиоцитов в зоне ишемии [10]. Однако невозможно предупредить появление реперфузионного повреждения сердца, которое возникает после тромболиза или ЧКВ. На наш взгляд, прототипом для создания подобных лекарственных препаратов мог бы стать полипептид адреномедуллин и его стабильные энзимостойчивые аналоги.

Цель обзора: анализ публикаций, посвященных кардиопротекторному эффекту адреномедуллина при ишемии и реперфузии (И/Р) сердца.

Адреномедуллин и его рецепторы

Полипептид адреномедуллин человека состоит из 52 аминокислотных остатков. Он был впервые обнаружен

в 1993 г. в ткани феохромоцитомы, мозговом веществе надпочечников (150 пмоль/г), плазме крови (19 фмоль/мл), легком (1,2 пмоль/г), почках (0,15 пмоль/г), желудочках сердца ($< 0,1$ пмоль/г), кишечнике ($< 0,1$ пмоль/г), коре головного мозга ($< 0,1$ пмоль/г) [11]. Полагают, что с большой долей вероятности источником циркулирующего в крови аденомедуллина могло быть мозговое вещество надпочечников, легкие и, возможно, почки [11]. Аденомедуллин оказывал транзиторный гипотензивный эффект (3 нмоль/кг = 17,2 мкг/кг внутривенно) продолжительностью 10 мин и активировал ацелилициклазу ($ED_{50} = 100$ нмоль/л) тромбоцитов [11]. Показано, что аденомедуллин синтезируется и секретируется эндотелиальными клетками кровеносных сосудов [12]. Высокомолекулярным предшественником аденомедуллина является белок проаденомедуллин, состоящий из 164 аминокислотных остатков. Он в свою очередь образуется в ходе посттрансляционного процессинга из препроаденомедуллина, состоящего из 185 аминокислотных остатков [13].

Аденомедуллин, как и большинство эндогенных пептидов, не устойчив к энзиматическому гидролизу. После внутривенного введения крысам аденомедуллина в дозе 1–3 нмоль/кг его гипотензивный эффект сохраняется в течение 10 мин [11, 14]. У человека период полуэлиминации (half-life) циркулирующего в крови аденомедуллина составляет 22 мин [15]. Вместе с тем устойчивость к энзиматическому гидролизу у аденомедуллина выше, чем у большинства эндогенных пептидов. Так, например, период полуэлиминации глюкагоноподобного пептида-1 составляет менее 2 мин [16]. Период полуэлиминации апеллина-13 в крови крыс равен 2,3 мин [17].

Аденомедуллин активирует AM_1 рецептор (он же RAMP2) и AM_2 рецептор (он же RAMP3), где RAMP receptor activity-modifying protein, AM – adrenomedullin [18]. С этими рецепторами могут взаимодействовать еще два полипептида: амилин и интермедин [18]. AM_1 и AM_2 -рецепторы являются G-белок-сопряженными рецепторами [18], которые сопряжены с G_s - и G_i -белками [19–22]. В каком случае сигнал передается через G_s -белки, а в каком через G_i -белки, пока не ясно. Видимо, внутриклеточный сигналинг зависит от типа клетки. Аденомедуллин может увеличивать в клетке синтез цАМФ [11, 21] и цГМФ [22]. Аденомедуллин и рецепторы аденомедуллина (AM_1 и AM_2) обнаружены в кардиомиоцитах человека [23] и эндотелиоцитах кровеносных сосудов [23, 24].

Аденомедуллин и толерантность сердца к ишемии / реперфузии

Показано, что возникновение кардиогенного шока у пациентов с ОИМ ассоциирует с увеличением уровня межрегионального фрагмента проаденомедуллина (mid-regional pro-adrenomedullin) в плазме крови [25]. Увеличение уровня аденомедуллина в плазме крови пациентов с ОИМ является предиктором летального исхода [26]. Повышение уровня проаденомедуллина в плазме крови пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (STEMI) является предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 90 дней после выписки из стационара [27]. Продемонстрировано, что уровень аденомедуллина в плазме крови из коронарного синуса возрастал в ответ на ишемию миокарда у пациентов с коронарным шунтированием [28]. Перманентная коронароокклюзия приводила к увеличению

уровня мРНК аденомедуллина в ишемизированном миокарде крысы. Эффект достигал максимума через 7 дней после наложения лигатуры на коронарную артерию [29]. Уровень мРНК RAMP2 также достигал максимума в зоне ишемии через 7 дней после коронароокклюзии [29]. Через 6 ч после коронароокклюзии уровень аденомедуллина в ишемизированном миокарде увеличивался в 1,5 раза, а в миокарде левого желудочка с нормальной перфузией – в 1,7 раза [30]. Кратковременная (20 мин) ишемия сердца приводила к уменьшению содержания аденомедуллина в артериолах, по-видимому, за счет выброса полипептида в коронарный кровоток [31]. Гипоксия изолированных кардиомиоцитов и кардиофибробластов мышцы сопровождалась усилением в этих клетках экспрессии проаденомедуллина [32]. Через сутки после коронароокклюзии в миокарде мышечной отмечалось увеличение количества мРНК, кодирующей проаденомедуллин [32].

Возникает вопрос, является ли это увеличение продукции аденомедуллина патогенетическим фактором, усугубляющим И/Р повреждение сердца, или же это защитная реакция, и аденомедуллин увеличивает толерантность сердца к действию И/Р?

Крысам внутривенно вводили аденовирусный вектор, содержащий ген, кодирующий аденомедуллин [33]. Через 7 дней у крыс воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (120 мин). Аденовирусный вектор, кодирующий аденомедуллин (АВКА), вызывал уменьшение соотношения зона инфаркта / область риска (ЗИ/ОР) на 48% и уменьшал количество кардиомиоцитов в состоянии апоптоза. Аденовирусу, не кодирующему аденомедуллин, не влиял на ЗИ/ОР и апоптоз кардиомиоцитов. АВКА увеличивал в миокарде уровень цГМФ [33]. Этот внутриклеточный мессенджер, как известно, участвует в кардиопротекторном эффекте ишемического пре- и посткондиционирования [34], поэтому его увеличение в ткани миокарда могло способствовать повышению устойчивости сердца к действию И/Р. Аденовирус, кодирующий аденомедуллин, снижал продукцию в миокарде супероксидного анион радикала (O_2^{\bullet}). Кроме того, АВКА снижал активность НАДФ-оксидазы, фермента, генерирующего O_2^{\bullet} [33]. АВКА индуцировал фосфорилирование (активацию) киназы Akt, которая обеспечивает повышение устойчивости сердца к И/Р [34]. АВКА уменьшал экспрессию проапоптотического белка Bax, увеличивал экспрессию антиапоптотического белка Bcl-2 [33]. Все эти изменения внутриклеточного сигналинга способствовали повышению устойчивости кардиомиоцитов к действию И/Р.

Год спустя эти данные подтвердили Н. Yin и соавт. [35]. Кроме того, эта группа исследователей продемонстрировала, что АВКА стимулирует фосфорилирование (инактивацию) киназы гликогенсинтазы-3 β (glycogen synthase kinase-3 β – GSK-3 β) [35]. Инактивация этого фермента способствует усилению толерантности сердца к И/Р [34]. Крысам с перманентной коронароокклюзией интрамиокардиально вводили аденовирусный вектор, содержащий ген, кодирующий аденомедуллин [36]. Через 4 нед. после экспериментального ИМ оценивали показатели. Установлено, что АВКА улучшал насосную функцию сердца с ИМ, уменьшал размер инфаркта, снижал количество апоптотических клеток. Через неделю после инъекции АВКА отмечалось трехкратное увеличение экспрессии транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией 1 α (hypoxia inducible factor-1 α – HIF-1 α) [36]. Увеличение экспрессии HIF-1 α , как известно, способствует

ет выживаемости клеток в условиях гипоксии и усиливает толерантность сердца к И/Р [37]. АВКА стимулировал экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF) в инфарцированном миокарде через 7 дней после ИМ. VEGF является эндогенным стимулятором ангиогенеза [38], поэтому повышение уровня VEGF должно способствовать ангиогенезу в инфарцированном миокарде. АВКА увеличивал в миокарде уровень активной (фосфорилированной) Akt. Одновременно увеличивалась экспрессия антиапоптотического белка Bcl-2, снижалась экспрессия проапоптотического белка Bax, что способствовало ингибированию апоптоза [36]. Аденовирусный вектор, не кодирующий аденомедуллин, не проявлял кардиопротекторных свойств.

Таким образом, представленные данные демонстрируют, что АВКА увеличивает толерантность сердца к И/Р и препятствует постинфарктному ремоделированию миокарда.

Крыс подвергали коронароокклюзии (30 мин) и реперфузии 24 ч [39]. Размер инфаркта определяли через 24 ч реперфузии, апоптоз – через 6 ч реперфузии. После перевязки коронарной артерии внутривенно в течение 60 мин инфузирвали аденомедуллин (50 нг/кг/мин, общая доза – 3 мкг/кг). Аденомедуллин уменьшал размер инфаркта на 33%, улучшал сократимость сердца, в зоне риска в 2 раза снижал количество кардиомиоцитов в состоянии апоптоза. Ингибитор фосфоинозитид-3-киназы (phosphoinositide 3-kinase – PI3K) вортманнин устранял кардиопротекторный эффект аденомедуллина. Аденомедуллин стимулировал фосфорилирование (активацию) киназы Akt [39]. Обе киназы участвуют в кардиопротекторном эффекте ишемического пре- и посткондиционирования [34], поэтому были основания полагать, что они вовлечены в защитный эффект аденомедуллина.

В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце крыс воспроизводили коронароокклюзию (35 мин) и реперфузию (120 мин) [40]. Сердце перфузировали раствором, содержащим аденомедуллин (1 нмоль/л), начиная за 5 мин до ишемии, а затем еще 15 мин во время ишемии. Пептид не влиял на размер инфаркта. Если же перфузия раствором, содержащим аденомедуллин, начиналась за 5 мин до возобновления коронарной перфузии и затем продолжалась 15 мин во время возобновления перфузии, то аденомедуллин уменьшал размер инфаркта на 50%. Кроме того, аденомедуллин улучшал сократимость сердца и увеличивал коронарный проток во время реперфузии. Инфаркт-лимитирующий эффект аденомедуллина не проявлялся в условиях блокады NO-синтазы (NOS). Пептид увеличивал фосфорилирование Akt [40]. Представленные данные свидетельствуют о том, что аденомедуллин не влияет на ишемическое повреждение сердца, но избирательно уменьшает реперфузионное повреждение миокарда за счет активации NOS и Akt.

Исследование, выполненное на нокаутных гетерозиготных мышах $AM^{+/-}$, показало, что размер инфаркта у этих особей был на 58% больше, чем у обычных мышей [41]. Внутривенное введение аденомедуллина (200 нг/кг) за 10 мин до коронароокклюзии (30 мин) и реперфузии (120 мин) мышам $AM^{+/-}$ и мышам $AM^{+/+}$ способствовало уменьшению размера инфаркта в обеих группах мышей [41]. Аденомедуллин стимулировал фосфорилирование NOS и Akt в зоне риска [41]. Эти данные убедительно де-

монстрируют, что эндогенный аденомедуллин обеспечивает толерантность сердца к И/Р. Изолированное сердце мыши подвергали коронароокклюзии (30 мин) и реперфузии (120 мин) [42]. Сердце перфузировали раствором, содержащим аденомедуллин (10 нмоль/л), начиная за 10 мин до реперфузии и затем в первые 10 мин реперфузии. Полипептид вызывал увеличение уровня нитритов и нитратов в растворе, оттекающем от сердца, что говорит об усилении синтеза оксида азота в ткани миокарда. Кроме того, аденомедуллин увеличивал в миокарде уровень цГМФ. После применения аденомедуллина размер инфаркта уменьшался. Ингибитор NO-чувствительной растворимой гуанилилциклазы (soluble guanylyl cyclase – sGC) ODQ устранял инфаркт-лимитирующий эффект аденомедуллина [42]. Авторы полагают, что аденомедуллин является триггером следующей цепочки сигнальных событий, которые приводят к усилению толерантности сердца к И/Р: NOS/NO/sGC/протеинкиназа G (ПКГ) → кардиопротекция [42].

Изолированное сердце крысы подвергали глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (120 мин) [43]. Сердце перфузировали раствором, содержащим аденомедуллин (10 нмоль/л), в течение 10 мин перед ишемией или в течение 10 мин после возобновления коронарного протока. Если пептид применяли до ишемии, то размер инфаркта уменьшался в 2 раза, если аденомедуллин применяли во время реперфузии, то размер инфаркта уменьшался на 30% [43]. Ингибитор цАМФ-зависимой протеинкиназы A (PKA) KT5720 и блокатор кальций- и потенциалзависимых калиевых каналов большой проводимости (big conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channel – BK_{Ca} -каналы) паксиллин полностью устраняли инфаркт-лимитирующий эффект аденомедуллина в случае применения последнего перед ишемией. Паксиллин не влиял на кардиопротекторный эффект полипептида в случае применения последнего во время реперфузии. В этом случае эффективным оказался LY294002, ингибитор PI3K. Исследователи получили косвенные данные в пользу участия митохондриальных BK_{Ca} -каналов (мито BK_{Ca} -каналы) в кардиопротекторном эффекте аденомедуллина при ишемии [43]. Показано, что внутривенная инфузия аденомедуллина (50 нг/кг/мин) в течение 60 мин вызывает увеличение фосфорилирования PI3K и Akt в ткани миокарда [44].

Культивируемые кардиомиоциты человека и эндотелиоциты коронарных микрососудов человека подвергали воздействию аноксии (3 ч) и реоксигенации (1 ч) [23]. Блокада синтеза аденомедуллина с помощью малой интерферирующей РНК (small interfering RNA – siRNA) усиливала гибель эндотелиоцитов, но не влияла на гибель кардиомиоцитов [23]. Эти данные демонстрируют тот факт, что эндогенный аденомедуллин действует как аутокоид, который защищает эндотелиоциты от действия аноксии / реоксигенации (A/P). Изолированные кардиомиоциты мыши подвергали гипоксии [32]. Аденомедуллин (20 нмоль/л) и проаденомедуллин (20 нмоль/л) увеличивали выживаемость клеток. Ингибитор протеаз не влиял на цитопротекторный эффект проаденомедуллина. Следовательно, цитопротекторный эффект оказывает сам проаденомедуллин, а не продукт его энзиматической деградации – аденомедуллин. Антагонист RAMP аденомедуллин (22–52) полностью устранял цитопротекторный эффект обоих полипептидов [32]. Таким

образом, было показано, что аденомедуллин и проаденомедуллин повышают устойчивость кардиомиоцитов к действию гипоксии.

В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ACCOST-НН были включены 150 пациентов с ОИМ и кардиогенным шоком [45]. Часть пациентов ($n = 77$) получали моноклональные антитела адрецизумаб (adrecizumab), остальные – плацебо. Адрецизумаб не повлиял на частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 30 и 90 дней после выписки из стационара [45].

Представленные данные убедительно демонстрируют, что аденомедуллин и проаденомедуллин увеличивают резистентность сердца к действию И/Р и толерантность кардиомиоцитов к гипоксии за счет активации рецепторов аденомедуллина. Аденомедуллин способен избирательно предупреждать реперфузионное повреждение сердца. Следовательно, увеличение концентрации циркулирующего в крови аденомедуллина и проаденомедуллина является защитной реакцией на И/Р миокарда. Блокада синтеза аденомедуллина снижает устойчивость эндотелиоцитов кардиальных микрососудов к действию аноксии / реоксигенации. Более того, данные экспериментов с нокаутными мышами $AM_1^{-/-}$ [41] свидетельствуют, что эндогенный аденомедуллин обеспечивает толерантность сердца к И/Р, поэтому применение антител к аденомедулину может усугубить течение ОИМ. Аденомедуллин обеспечивает толерантность сердца к И/Р за счет активации сигнального пути: AM_1 и $AM_2/NOS/NO/sGC/цГМФ/ПКГ$. Есть данные, что ПКА, PI3K, Akt, $ВК_{Ca}$ -каналы также участвуют в кардиопротекторном эффекте аденомедуллина.

Аденомедуллин препятствует постинфарктному ремоделированию сердца

У крыс воспроизводили перманентную коронароокклюзию [46]. Аденомедуллин инфузирова­ли внутривенно со скоростью 1 мкг/мин в течение 4 нед. после коронароокклюзии с помощью осмотической минипомпы. Пептид препятствовал развитию постинфарктной гипертрофии сердца, уменьшал размер кардиомиоцитов, снижал содержание коллагена в миокарде [46]. У крыс моделировали коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (24 ч и 4 нед.) [47]. Аденомедуллин инфузирова­ли со скоростью 50 нг/мин в течение 60 мин после перевязки коронарной артерии. Пептид уменьшал размер инфаркта на 40%, уменьшал количество кардиомиоцитов в состоянии апоптоза. У крыс, получавших аденомедуллин, параметры сократимости сердца через 4 нед. после реперфузии были достоверно лучше, чем у крыс, которым инфузирова­ли физиологический раствор [47]. У крыс воспроизводили перманентную коронароокклюзию [48]. Аденомедуллин инфузирова­ли внутривенно со скоростью 1 мкг/мин в течение 7 дней после коронароокклюзии с помощью осмотической минипомпы. Исследование возобновили через 9 нед. после ИМ. Полипептид улучшал насосную функцию сердца, снижал содержание коллагена в неишемизированном миокарде, препятствовал развитию гипертрофии сердца. Кроме того, полипептид увеличивал выживаемость животных с ИМ [48].

Нерешенные вопросы и перспективы применения аденомедуллина в клинике

Неясно, с активацией какого из двух рецепторов

(AM_1 или AM_2) связан инфаркт-лимитирующий аденомедуллина. В инфаркт-лимитирующем эффекте ишемического пре- и посткондиционирования важную роль играют следующие протеинкиназы: протеинкиназа С (ПКС), внеклеточная сигнал-регулирующая киназа (extracellular signal-regulated kinase-1/2 – ERK1/2), цГМФ-зависимая протеинкиназа G (ПКГ), AMP-activated kinase (AMPK) [34]. Роль этих киназ в кардиопротекторном эффекте аденомедуллина не изучена. Гипотетическими конечными эффекторами пре- и посткондиционирования являются АТФ-чувствительные K^+ -каналы (K_{ATP} -каналы) и МРТ пора (mitochondrial permeability transition pore) [34]. Роль этих молекулярных структур в инфаркт-лимитирующем эффекте аденомедуллина не исследована. Не изучена роль этого полипептида в кардиопротекторном эффекте адаптации к гипоксии, в инфаркт-лимитирующем эффекте пре- и посткондиционирования. Между тем есть данные о том, что аденомедуллин принимает участие в ренопротекторном эффекте дистантного ишемического преко­ндиционирования [49]. Следовательно, возможность его участия в кардиопротекторном эффекте дистантного преко­ндиционирования представляется вполне вероятной.

Каковы перспективы клинического применения аденомедуллина? Аденомедуллин способен избирательно предупреждать реперфузионное повреждение сердца. Это говорит о возможности его применения у пациентов с ОИМ и ЧКВ, когда на первый план выходит реперфузионное повреждение сердца. Основным недостатком аденомедуллина является его неустойчивость к энзиматическому гидролизу, поэтому требуется внутривенная инфузия пептида. На наш взгляд, для повышения эффективности пептида требуется синтез его аналогов, устойчивых к энзиматическому гидролизу, а для профилактики постинфарктного ремоделирования сердца потребуется создание непептидных агонистов AM_1 и AM_2 рецепторов, которые пациент мог бы использовать в качестве таблетированных препаратов. Выше мы сообщали, что АВКА индуцируют усиление толерантности сердца к И/Р. Однако эти векторы обеспечивают долговременную экспрессию аденомедуллина не только в миокарде, но и в других органах и тканях. Между тем известно, что этот полипептид способствует пролиферации и ингибирует апоптоз клеток рака яичников [50]. Сообщают, что аденомедуллин усиливает толерантность клеток карциномы почек к химиотерапии [51]. Эти факты говорят о том, что АВКА могут способствовать прогрессированию раковых заболеваний, поэтому применять их для лечения ОИМ нецелесообразно, по крайней мере, у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о том, что аденомедуллин может усиливать толерантность сердца к И/Р, избирательно предупреждать реперфузионное повреждение сердца и постинфарктное ремоделирование сердца. Показано, что кардиопротекторный эффект аденомедуллина зависит от активации сигнального пути: AM_1 и $AM_2/NOS/NO/sGC/цГМФ/ПКГ$. Есть данные, что ПКА, Akt, $ВК_{Ca}$ -каналы также участвуют в кардиопротекторном эффекте аденомедуллина. Обнаруженное у пациентов с ОИМ увеличение уровня циркулирующего в крови аденомедуллина и проаденомедуллина, по всей видимости, имеет протективное значение.

Литература / References

- Currey E.M., Falconer N., Isoardi K.Z., Barras M. Impact of pharmacists during in-hospital resuscitation or medical emergency response events: A systematic review. *Am. J. Emerg. Med.* 2024;75:98–110. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2023.10.020>
- Ashraf S., Farooq U., Shahbaz A., Khaliq F., Ashraf M., Akmal R. et al. Factors responsible for worse outcomes in STEMI patients with early vs delayed treatment presenting in a tertiary care center in a third world country. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(1_Pt_B):102049. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102049>
- Nanavaty D., Sinha R., Kaul D., Sanghvi A., Kumar V., Vachhani B. et al. Impact of COVID-19 on acute myocardial infarction: A national inpatient sample analysis. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(1_Pt_A):102030. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102030>
- Hti Lar Seng N.S., Zeratsion G., Pena Zapata O.Y., Tufail M.U., Jim B. Utility of cardiac troponins in patients with chronic kidney disease. *Cardiol. Rev.* 2024;32(1):62–70. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000461>
- Luo Q., Sun W., Li Z., Sun J., Xiao Y., Zhang J. et al. Biomaterials-mediated targeted therapeutics of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biomaterials.* 2023;303:122368. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2023.122368>
- Мотова А.В., Каретникова В.Н., Осокина А.В., Поликутина О.М., Барбараш О.Л. Инфаркт миокарда 2-го типа: особенности диагностики в реальной клинической практике. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022;37(3):75–82. Motova A.V., Karetnikova V.N., Osokina A.V., Polikutina O.M., Barbarash O.L. Type 2 myocardial infarction: Diagnostic features in real clinical practice. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;37(3):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-75-82>
- Вышков Е.В., Алексеева Я.В., Усов В.Ю., Мочула О.В., Рябов В.В. Синдром микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: распространенность и связь с клиническими характеристиками. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022;37(1):36–46. Vyshlov E.V., Alexeeva Y.A., Ussov W.Yu., Mochula O.V., Ryabov V.V. Phenomena of microvascular myocardial injury in patients with primary ST-segment elevation myocardial infarction: Prevalence and association with clinical characteristics. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;37(1):36–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-36-46>
- Li M., Hu L., Li L. Research progress of intra-aortic balloon counterpulsation in the treatment of acute myocardial infarction with cardiogenic shock: A review. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(49):e36500. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036500>
- Maslov L.N., Popov S.V., Mukhomedzyanov A.V., Naryzhnaya N.V., Voronkov N.S., Ryabov V.V. et al. Reperfusion cardiac injury: Receptors and the signaling mechanisms. *Cur. Cardiol. Rev.* 2022;18(5):63–79. <https://doi.org/10.2174/1573403X18666220413121730>
- Reimer K.A., Jennings R.B. Verapamil in two reperfusion models of myocardial infarction. Temporary protection of severely ischemic myocardium without limitation of ultimate infarct size. *Lab. Invest.* 1984;51(6):655–666.
- Kitamura K., Kangawa K., Kawamoto M., Ichiki Y., Nakamura S., Matsuo H. et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993a;192(2):553–560. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1993.1451>
- Sugo S., Minamoto N., Kangawa K., Miyamoto K., Kitamura K., Sakata J. et al. Endothelial cells actively synthesize and secrete adrenomedullin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994;201(3):1160–1166. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1994.1827>
- Kitamura K., Sakata J., Kangawa K., Kojima M., Matsuo H., Eto T. Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993b; 194(2):720–725. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1993.1881>
- Ishiyama Y., Kitamura K., Ichiki Y., Sakata J., Kida O., Kangawa K. et al. Haemodynamic responses to rat adrenomedullin in anaesthetized spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1995;22(9):614–618. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1995.tb02075.x>
- Meeran K., O'Shea D., Upton P.D., Small C.J., Ghatei M.A., Byfield P.H. et al. Circulating adrenomedullin does not regulate systemic blood pressure but increases plasma prolactin after intravenous infusion in humans: a pharmacokinetic study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997;82(1):95–100. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.1.3656>
- Sandoval D.A., D'Alessio D.A. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease. *Physiol. Rev.* 2015;95(2):513–548. <https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2014>
- Reed A.B., Lanman B.A., Holder J.R., Yang B.H., Ma J., Humphreys S.C. et al. Half-life extension of peptidic APJ agonists by N-terminal lipid conjugation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2020;30(21):127499. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127499>
- Naot D., Musson D.S., Cornish J. The activity of peptides of the calcitonin family in bone. *Physiol. Rev.* 2019;99(1):781–805. <https://doi.org/10.1152/physrev.00066.2017>
- Woolley M.J., Reynolds C.A., Simms J., Walker C.S., Mobarec J.C., Garelja M.L. et al. Receptor activity-modifying protein dependent and independent activation mechanisms in the coupling of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin receptors to Gs. *Biochem. Pharmacol.* 2017;142:96–110. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.07.005>
- Sekine N., Takano K., Kimata-Hayashi N., Kadowaki T., Fujita T. Adrenomedullin inhibits insulin exocytosis via pertussis toxin-sensitive G protein-coupled mechanism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006;291(1):E9–E14. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00213.2005>
- Mitra S., Bourreau J.P. Gs and Gi coupling of adrenomedullin in adult rat ventricular myocytes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006;290(5):H1842–H1847. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00388.2005>
- Berenguer C., Boudouresque F., Dussert C., Daniel L., Muracciole X., Grino M. et al. Adrenomedullin, an autocrine/paracrine factor induced by androgen withdrawal, stimulates 'neuroendocrine phenotype' in LNCaP prostate tumor cells. *Oncogene.* 2008;27(4):506–518. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210656>
- Bell D., Campbell M., McAleer S.F., Ferguson M., Donaghy L., Harbinson M.T. Endothelium-derived intermedin/adrenomedullin-2 protects human ventricular cardiomyocytes from ischaemia-reoxygenation injury predominantly via the AM1 receptor. *Peptides.* 2016;76:1–13. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2015.12.005>
- Xian X., Sakurai T., Kamiyoshi A., Ichikawa-Shindo Y., Tanaka M., Koyama T. et al. Vasoprotective activities of the adrenomedullin-RAMP2 system in endothelial cells. *Endocrinology.* 2017;158(5):1359–1372. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1531>
- Josiassen J., Frydland M., Holmvang L., Lerche Helgestad O.K., Okkels Jensen L., Goetze J.P. et al. Mortality in cardiogenic shock is stronger associated to clinical factors than contemporary biomarkers reflecting neurohormonal stress and inflammatory activation. *Biomarkers.* 2020;25(6):506–512. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2020.1795265>
- Nagaya N., Nishikimi T., Uematsu M., Yoshitomi Y., Miyao Y., Miyazaki S. et al. Plasma adrenomedullin as an indicator of prognosis after acute myocardial infarction. *Heart.* 1999;81(5):483–487. <https://doi.org/10.1136/hrt.81.5.483>
- Hartopo A.B., Puspitawati I., Anggraeni V.Y. High level of mid-regional proadrenomedullin during ST-segment elevation myocardial infarction is an independent predictor of adverse cardiac events within 90-day follow-up. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(7):861. <https://doi.org/10.3390/medicina58070861>
- Vijay P., Szekely L., Aufiero T.X., Sharp T.G. Coronary sinus adrenomedullin rises in response to myocardial injury. *Clin. Sci. (Lond).* 1999;96(4):415–420. <https://doi.org/10.1042/cs0960415>
- Oie E., Vinge L.E., Yndestad A., Sandberg C., Grøgaard H.K., Attramadal H. Induction of a myocardial adrenomedullin signaling system during ischemic heart failure in rats. *Circulation.* 2000;101(4):415–422. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.4.415>
- Nagaya N., Nishikimi T., Yoshihara F., Horio T., Morimoto A., Kangawa K. Cardiac adrenomedullin gene expression and peptide accumulation after acute myocardial infarction in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000;278(4):R1019–R1026. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.278.4.R1019>
- Belloni A.S., Guidolin D., Ceretta S., Bova S., Nussdorfer G.G. Acute effect of ischemia on adrenomedullin immunoreactivity in the rat heart: an immunocytochemical study. *Int. J. Mol. Med.* 2004;14(1):71–73. <https://doi.org/10.3892/ijmm.14.1.71>
- Hinrichs S., Scherschel K., Krüger S., Neumann J.T., Schwarz M., Yan I. et al. Precursor proadrenomedullin influences cardiomyocyte survival and local inflammation related to myocardial infarction. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2018;115(37):E8727–E8736. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721635115>
- Kato K., Yin H., Agata J., Yoshida H., Chao L., Chao J. Adrenomedullin gene delivery attenuates myocardial infarction and apoptosis after ischemia and reperfusion. *Am J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2003;285(4):H1506–H1514. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00270.2003>
- de Miranda D.C., de Oliveira Faria G., Hermidorff M.M., Dos Santos Silva F.C., de Assis L.V.M., Isoldi M.C. Pre- and Post-Conditioning of the

- Heart: An Overview of Cardioprotective Signaling Pathways. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2021;19(5):499–524. <https://doi.org/10.2174/1570161119666201120160619>
35. Yin H., Chao L., Chao J. Adrenomedullin protects against myocardial apoptosis after ischemia/reperfusion through activation of Akt-GSK signaling. *Hypertension.* 2004;43(1):109–116. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000103696.60047.55>
36. An R., Xi C., Xu J., Liu Y., Zhang S., Wang Y. et al. Intramyocardial injection of recombinant adeno-associated viral vector coexpressing PR39/adrenomedullin enhances angiogenesis and reduces apoptosis in a rat myocardial infarction model. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017;2017:1271670. <https://doi.org/10.1155/2017/1271670>
37. Naryzhnaya N.V., Maslov L.N., Derkachev I.A., Ma H., Zhang Y., Prasad N.R. et al. The effect of an adaptation to hypoxia on cardiac tolerance to ischemia/reperfusion. *J. Biomed. Res.* 2022;37(4):230–254. <https://doi.org/10.7555/JBR.36.20220125>
38. Moradi M., Mousavi A., Emamgholipour Z., Giovannini J., Moghimi S., Peytam F. et al. Quinazoline-based VEGFR-2 inhibitors as potential anti-angiogenic agents: A contemporary perspective of SAR and molecular docking studies. *Eur. J. Med. Chem.* 2023;259:115626. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115626>
39. Okumura H., Nagaya N., Itoh T., Okano I., Hino J., Mori K. et al. Adrenomedullin infusion attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway. *Circulation.* 2004;109(2):242–248. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000109214.30211.7C>
40. Hamid S.A., Baxter G.F. Adrenomedullin limits reperfusion injury in experimental myocardial infarction. *Basic Res. Cardiol.* 2005;100(5):387–396. <https://doi.org/10.1007/s00395-005-0538-3>
41. Hamid S.A., Baxter G.F. A critical cytoprotective role of endogenous adrenomedullin in acute myocardial infarction. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2006;41(2):360–363. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2006.05.017>
42. Hamid S.A., Totzeck M., Drexhage C., Thompson I., Fowkes R.C., Rassaf T. et al. Nitric oxide/cGMP signalling mediates the cardioprotective action of adrenomedullin in reperfused myocardium. *Basic Res. Cardiol.* 2010;105(2):257–266. <https://doi.org/10.1007/s00395-009-0058-7>
43. Nishida H., Sato T., Miyazaki M., Nakaya H. Infarct size limitation by adrenomedullin: protein kinase A but not PI3-kinase is linked to mitochondrial KCa channels. *Cardiovasc. Res.* 2008;77(2):398–405. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.07.015>
44. Torigoe Y., Takahashi N., Hara M., Yoshimatsu H., Saikawa T. Adrenomedullin improves cardiac expression of heat-shock protein 72 and tolerance against ischemia/reperfusion injury in insulin-resistant rats. *Endocrinology.* 2009;150(3):1450–1455. <https://doi.org/10.1210/en.2008-1052>
45. Karakas M., Akin I., Burdelski C., Clemmensen P., Grahn H., Jarczak D. et al. Single-dose of adre-cizumab versus placebo in acute cardiogenic shock (ACCOST-HH): an investigator-initiated, randomised, double-blinded, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir. Med.* 2022;10(3):247–254. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00439-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00439-2)
46. Nakamura R., Kato J., Kitamura K., Onitsuka H., Imamura T., Marutsuka K. et al. Beneficial effects of adrenomedullin on left ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *Cardiovasc. Res.* 2002;56(3):373–380. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(02\)00594-1](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(02)00594-1)
47. Okumura H., Nagaya N., Kangawa K. Adrenomedullin infusion during ischemia/reperfusion attenuates left ventricular remodeling and myocardial fibrosis in rats. *Hypertens. Res.* 2003;26_Suppl:S99–S104. <https://doi.org/10.1291/hypres.26.s99>
48. Nakamura R., Kato J., Kitamura K., Onitsuka H., Imamura T., Cao Y. et al. Adrenomedullin administration immediately after myocardial infarction ameliorates progression of heart failure in rats. *Circulation.* 2004;110(4):426–431. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000136085.34185.83>
49. Dong W., Yu P., Zhang T., Zhu C., Qi J., Liang J. Adrenomedullin serves a role in the humoral pathway of delayed remote ischemic preconditioning via a hypoxia-inducible factor-1 α -associated mechanism. *Mol. Med. Rep.* 2018;17(3):4547–4553. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8450>
50. Dou L., Lu E., Tian D., Li F., Deng L., Zhang Y. Adrenomedullin induces cisplatin chemoresistance in ovarian cancer through reprogramming of glucose metabolism. *J. Transl. Int. Med.* 2023;11(2):169–177. <https://doi.org/10.2478/jtim-2023-0091>
51. Wang X., Jia J.H., Zhang M., Meng Q.S., Yan B.W., Ma Z.Y. et al. Adrenomedullin/FOXO3 enhances sunitinib resistance in clear cell renal cell carcinoma by inhibiting FDX1 expression and cuproptosis. *FASEB J.* 2023;37(10):e23143. <https://doi.org/10.1096/fj.202300474R>

Информация о вкладе авторов

Попов С.В., Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В. – разработка концепции и дизайна публикации, сбор, анализ, систематизация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Ласукова Т.В., Бирулина Ю.Г. – анализ и интерпретация данных.

Маслов Л.Н. – поиск литературы, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Мухомедзянов А.В., Подоксенов Ю.К. Кан А., Слидневская А.С. – проверка критически важного интеллектуального содержания, оформление и отправка рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Popov S.V., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V. – manuscript concept and design, data collection, analysis, systematization, substantiation of the manuscript and verification of critical intellectual content.

Lasukova T.V., Birulina Yu.G. – data analysis and interpretation.

Maslov L.N. – literature search, data analysis and interpretation, final approval of the manuscript for publication.

Mukhomedyanov A.V., Podoksenov Yu.K. Kan A., Slidnevskaya A.S. – review of critical intellectual content, manuscript drafting, preparation and submission.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Попов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-1607-1482>.

E-mail: press@cardio-tomsk.ru.

Маслов Леонид Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-6020-1598>.

E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru.

Мухомедзянов Александр Валерьевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Information about the authors

Sergey V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, <http://orcid.org/0000-0002-1607-1482>.

E-mail: press@cardio-tomsk.ru.

Leonid N. Maslov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, <http://orcid.org/0000-0002-6020-1598>.

E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru.

Alexander V. Mukhomedyanov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, <http://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Слидневская Алиса Сергеевна, старший лаборант, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0009-0004-2215-5414>.

E-mail: alisaslidnevskaa@gmail.com.

Кан Артур, старший лаборант, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-6418-1643>.

E-mail: kan989817@gmail.com.

Нарыжная Наталья Владимировна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0003-2264-1928>.

E-mail: natalynar@yandex.ru.

Бирулина Юлия Георгиевна, канд. биол. наук, доцент кафедры биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0003-1237-9786>.


E-mail: birulina20@yandex.ru.

Ласукова Татьяна Викторовна, д-р биол. наук, профессор, кафедра нормальной физиологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0003-3274-6010>.

E-mail: tlasukova@mail.ru.

Подоксенев Юрий Кириллович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.

E-mail: uk@cardio-tomsk.ru.

 **Мухомедзянов Александр Валерьевич**,
e-mail: sasha_m91@mail.ru.

Поступила 27.12.2023;
рецензия получена 19.03.2024;
принята к публикации 04.12.2024

Alisa S. Slidnevskaya, Senior Laboratory Assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, <http://orcid.org/0009-0004-2215-5414>.

E-mail: alisaslidnevskaa@gmail.com.

Arthur Kan, Senior Laboratory Assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, <http://orcid.org/0000-0002-6418-1643>.

E-mail: kan989817@gmail.com.

Natalia V. Naryzhnaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, <http://orcid.org/0000-0003-2264-1928>.

E-mail: natalynar@yandex.ru.

Yulia G. Birulina, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Siberian State Medical University, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0003-1237-9786>.

E-mail: birulina20@yandex.ru.

Tatyana V. Lasukova, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Department of Physiology, Siberian State Medical University, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0003-3274-6010>.

E-mail: tlasukova@mail.ru.

Yuri K. Podoksenov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute of Cardiology, Tomsk NRCM, <http://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.

E-mail: uk@cardio-tomsk.ru.

 **Alexander V. Mukhomedzyanov**, e-mail: sasha_m91@mail.ru.

Received 27.12.2023;
review received 19.03.2024;
accepted for publication 04.12.2024.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-19-27>
УДК 616.12-008.1-07:577.217(048.8)

Сердечные тропонины: от молекулярно-биологических механизмов к новым перспективам в диагностике и прогнозировании исходов сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы)

А.А. Иванова¹, Ю.С. Тимофеев¹, В.А. Метельская^{1, 2},
О.Н. Джioева^{1, 3}, С.А. Шальнова¹, О.М. Драпкина^{1, 3}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ ТПМ Минздрава России), 101990, Российская Федерация, Москва, пер. Петроверигский, 10, стр. 3

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (РМАНПО Минздрава России), 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

³ Российский университет медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации (Российский университет медицины Минздрава России), 127006, Российская Федерация, Москва, ул. Долгоруковская, 4

Аннотация

Наиболее современные высокочувствительные методы оценки уровня сердечных тропонинов (сТп) в сыворотке крови позволяют определять их концентрацию у большинства лиц в популяции, что делает возможным обнаружение субклинического повреждения миокарда. Актуальные данные о молекулярно-биологических механизмах высвобождения тропонина объясняют наличие ассоциаций между его уровнем и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий как у бессимптомных лиц, так и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Цель обзора: обобщение имеющихся в литературе данных о лабораторных методах определения и механизмах высвобождения сТп, а также о возможностях применения указанных маркеров для диагностики ССЗ и оценки прогноза пациентов в различных клинических случаях. Обсуждаются существующие проблемы в области методологии определения данных биомаркеров и возможные пути их решения. Кроме того, в обзоре затрагиваются вопросы рестратификации сердечно-сосудистого риска в общей популяции при помощи измерения уровня сТп, а также их применение в группах пациентов с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом, в частности у лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Использование сТп в этих группах пациентов может стать эффективным инструментом персонализированной первичной и вторичной профилактики. В обзоре продемонстрировано, что сТп в настоящее время являются одними из наиболее перспективных биомаркеров ССЗ, поскольку методы их измерения обладают высокой воспроизводимостью и специфичностью, а анализ результатов их определения может влиять на тактику ведения пациентов в широком спектре клинических ситуаций.

Ключевые слова:	сердечные тропонины; высокочувствительный метод; сердечно-сосудистые заболевания; механизмы высвобождения тропонина; прогнозирование исходов заболеваний.
Финансирование:	выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Для цитирования:	Иванова А.А., Тимофеев Ю.С., Метельская В.А., Джioева О.Н., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Сердечные тропонины: от молекулярно-биологических механизмов к новым перспективам в диагностике и прогнозировании исходов сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(1):19–27. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-19-27 .

Cardiac troponins: mechanisms of release and new options for diagnosis and prognosis of cardiovascular disease (literature review)

Anna A. Ivanova¹, Yuriy S. Timofeev¹, Victoria A. Metelskaya^{1, 2}, Olga N. Dzhioeva^{1, 3}, Svetlana A. Shalnova¹, Oksana M. Drapkina^{1, 3}

¹ National Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation (NMRC TPM), 10, build. 3, Petroverigsky per., Moscow, 101990, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (RMACPE), 2/1, build. 1, Barikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation

³ Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation (ROSUNIMED of MOH of Russia), 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation

Abstract

The modern high-sensitivity methods for cardiac troponin measurement make it possible to determine their concentration in the majority of individuals in the population, which makes it possible to detect subclinical myocardial damage. Current data on the molecular mechanisms of troponin release explain the associations between troponin levels and the development of adverse cardiovascular events in both asymptomatic individuals and patients with cardiovascular disease.

Aim: To summarize the available data on laboratory methods for determining cardiac troponins and the mechanisms of their release, as well as the opportunities to use them for the diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases in various clinical situations. Existing problems in the field of methodology for determining these biomarkers and possible ways to solve them are discussed. This article also addresses the issues of restratification of cardiovascular risk in the general population using cardiac troponins, as well as the use of these markers in groups of patients with a history of cardiovascular disease (patients with coronary heart disease, stroke, chronic heart failure). The use of troponins in these patients may help to individualize primary and secondary prevention. The review demonstrates that cardiac troponins are currently one of the most promising biomarkers of cardiovascular diseases, since they have high reproducibility and specificity, and their determination can influence the management of patients in a wide range of clinical situations.

Keywords:	cardiac troponins; high-sensitivity method; cardiovascular disease; troponin release mechanisms; outcome prognosis.
Funding:	the work was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
For citation:	Ivanova A.A., Timofeev Yu.S., Metelskaya V.A., Dzhioeva O.N., Shalnova S.A., Drapkina O.M. Cardiac troponins: mechanisms of release and new options for diagnosis and prognosis of cardiovascular disease (literature review). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(1):19–27. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-19-27 .

Введение

Стратификация риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и выделение групп для интенсивного наблюдения и профилактики являются одними из важнейших задач современной медицины, поскольку ССЗ остаются ведущей причиной смерти и нетрудоспособности населения [1]. Наиболее перспективным подходом к определению вероятности развития ССЗ и оценке прогноза является разработка многофакторных моделей и шкал, включающих клинико-анамнестические, лабораторные, социально-демографические и другие параметры. Особое внимание уделяется поиску биомаркеров, которые должны соответствовать ряду требований,

чтобы рассматриваться в качестве прогностических. Такие биомаркеры должны вносить независимый вклад в оценку риска заболевания и оказывать влияние на тактику ведения пациента, а их измерение должно быть простым и воспроизводимым [2].

Среди биомаркеров, отвечающих данным требованиям, можно выделить сердечные тропонины (сТп), которые в течение нескольких десятилетий успешно используются для диагностики острого повреждения миокарда¹. В настоящее время тропонины также применяются для стратификации риска при внесердечных хирургических вмешательствах. Они входят в алгоритм дифференциальной диагностики острой декомпенсации сердечной

¹ Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4103.

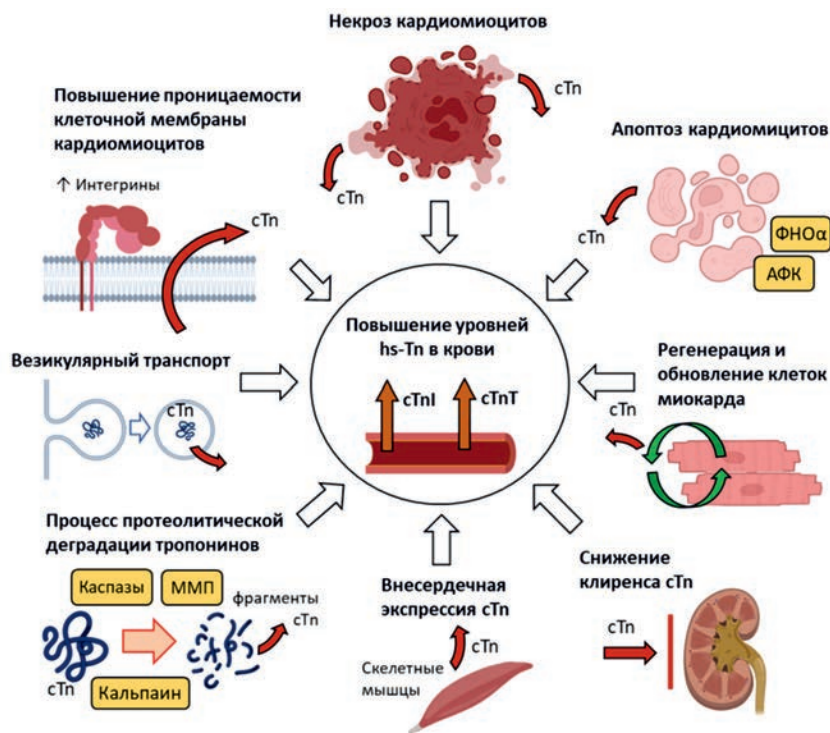


Рис. 1. Механизмы повышения уровней сердечных тропонинов в крови

Примечание: АФК – активные формы кислорода, ММП – матриксные металлопротеиназы, ФНОα – фактор некроза опухоли-альфа, cTn – сердечный тропонин, cTnI – сердечный тропонин I, cTnT – сердечный тропонин T, hs-Tn – тропонин, измеренный высокочувствительным методом.

Fig. 1. The mechanisms of cardiac troponins release
Note: cTn – cardiac troponin I, cTnT – cardiac troponin T, hs-Tn – high-sensitivity troponin.

недостаточности и ряда других ССЗ^{2,3}. С появлением высокочувствительных методов измерения возможности применения данных биомаркеров существенно расширились, поскольку наиболее чувствительные тесты позволяют определить уровень тропонина у большинства лиц в популяции [3].

Цель настоящего обзора: обобщение имеющихся в литературе данных о лабораторных методах определения и механизмах высвобождения cTn, а также возможностях применения указанных маркеров для диагностики ССЗ и оценки прогноза пациентов в различных клинических ситуациях.

Методология исследования

Для достижения цели обзора был проведен поиск и анализ литературных обзоров и оригинальных статей, опубликованных в период с 2017 по 2024 г., представленных в базах данных PubMed, Cochrane Library и eLibrary. В обзор также включено несколько работ, опубликованных раньше 2017 г., поскольку в них содержится ценная информация, соответствующая анализируемой тематике. Поиск проводился с использованием следующих ключевых слов: cardiac troponins (сердечные тропонины), high-sensitivity method (высокочувствительный метод), cardiovascular disease (сердечно-сосудистые заболевания), outcome prognosis (прогнозирование исходов), risk stratification (стратификация риска), troponin I (тропонин I), troponin T (тропонин T), troponin release mechanisms (механизмы высвобождения тропонина). Всего проанализировано 76 источников.

Биохимическая природа и механизмы высвобождения тропонинов

По своей химической природе тропонины являются белками комплекса миофибрилл, выполняющего важные регуляторные и структурные функции [4]. Тропоновый комплекс представлен тремя белками – тропонином I (TnI), тропонином T (TnT) и тропонином C. TnI выполняет функцию связывания актина в состоянии расслабления и ингибирует АТФ-азную активность актомиозина, тем самым предотвращая сокращение миофибрилл в условиях дефицита кальция. TnT опосредует образование связи между тропонином и тропомиозином, при этом участвуя в сократительной активности, регулируемой кальцием. Тропонин C участвует в непосредственной связи ионов кальция, который поступает в цитоплазму миоцита. Тропоны клеток миокарда несут название сердечных, при этом для cTnI и cTnT характерен уникальный аминокислотный состав, отличный от тропонинов скелетной мускулатуры [5].

В качестве основной причины повышения концентрации cTn в крови долгое время рассматривалась гибель кардиомиоцитов, которая имеет место при инфаркте миокарда (ИМ). С развитием высокочувствительных иммунохимических методов стало возможным выявление тропонинов в сыворотке крови здоровых людей, что потребовало объяснения конкретных механизмов их высвобождения в субклинических условиях [6, 7].

В целом механизмы высвобождения тропонинов можно представить в виде следующей схемы (рис. 1), отражающей как причины его острого повышения (некроз

² 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. Eur. Heart J. 2022;43(39):3826–3924. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac270.

³ 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur. Heart J. 2021;42(36):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.

кардиомиоцитов при ИМ), так и повышения при других ССЗ и субклинических состояниях (апоптоз кардиомиоцитов, обновление кардиомиоцитов, повышение проницаемости мембран кардиомиоцитов, протеолитическая деградация тропонина, везикулярный транспорт, а также экстракардиальная экспрессия сТп и нарушение их клиренса) [7, 8].

Механизмы повышения уровней сТп включают в себя как некроз кардиомиоцитов при urgentных состояниях, так и повышение в результате других ССЗ, а также при субклинических состояниях, среди которых можно выделить апоптоз и обновление кардиомиоцитов, повышение проницаемости мембран кардиомиоцитов, протеолитическую деградацию тропонина, везикулярный транспорт, экстракардиальную экспрессию сТп и нарушение их клиренса.

Рассмотрим механизмы повышения уровней сердечных тропонинов в крови более детально.

- Некроз кардиомиоцитов представляет собой классический некротический процесс с разрушением клеточной мембраны и последующим поступлением всех компонентов, находящихся в цитоплазме клетки, в межклеточную среду и далее в кровоток. В ходе острого ИМ дефицит кислорода приводит к снижению синтеза АТФ в митохондриях кардиомиоцитов, без которого останавливаются мембранные ионные насосы, в результате чего массивное поступление воды в цитоплазму и органеллы приводит к осмотическому разрушению клетки. Протективные механизмы кардиомиоцитов, еще не подвергшихся некрозу, индуцируют активацию процессов натрий-кальциевого обмена. При этом высокие уровни кальция приводят к повышению активности кальций-зависимых протеаз, например, кальпаина, а также накоплению активных форм кислорода, что также способствует разрушению клеточной мембраны и деградации миофиламентов, содержащих тропонин. Такой многоэтапный механизм объясняет быстрое первоначальное повышение сТп в крови после острого поражения миокарда и последующее поддержание его повышенного уровня под действием протеолитических процессов [7, 8].

- Апоптоз кардиомиоцитов – генетически детерминированная гибель кардиомиоцитов, которая может наступать в результате действия ряда факторов, включая непродолжительную ишемию миокарда, перерастяжение миокарда, повышенную активность симпатoadренальной системы. Важно отметить, что апоптоз кардиомиоцитов происходит и у здоровых людей, усиливаясь на фоне физических упражнений и психоэмоционального стресса [7]. На молекулярном уровне апоптоз кардиомиоцитов может быть связан с окислительным стрессом, клеточной гипоксией и действием сигнальных молекул, таких как фактор некроза опухолей альфа (ФНО α). В отличие от некроза при апоптозе образуются закрытые мембранами апоптотические везикулы (апоптотические тела), в которых оказывается содержимое клетки после ее гибели. Однако в случае апоптоза кардиомиоцитов миофибриллы могут нарушать формирование мембран апоптотических тел, что приводит к их разрушению и поступлению внутриклеточного содержимого во внеклеточную среду и, как следствие, в кровоток [9].

- В литературе представлены данные об обновлении части кардиомиоцитов, при этом последовательно отмирающие кардиомиоциты могут также высвобождать свое содержимое в кровоток, приводя к повышению уров-

ня тропонинов. Согласно данным радиоуглеродного анализа, в течение первых 25 лет у человека происходит обновление кардиомиоцитов порядка 1% в год, а после 25 лет этот показатель снижается до 0,45% в год [10]. Считается, что данный физиологический процесс лежит в основе поддержания нормальных уровней (менее 99-го перцентиля) тропонинов у здоровых людей [7, 9].

- Значимым фактором, определяющим возможность поступления специфических внутриклеточных молекул во внеклеточную среду, является степень проницаемости клеточных мембран. Возможным механизмом изменения проницаемости мембраны является изменение структуры миофибрилл в результате увеличения нагрузки и растяжения. Проницаемость мембран может меняться под действием протеолитических ферментов, активирующихся под воздействием как физиологических факторов, так и патологических процессов. Предполагается, что значимую роль в изменении проницаемости мембраны могут играть молекулы интегринов – трансмембранных гликопротеинов, обеспечивающих связь внеклеточной и внутриклеточной среды. Так, в эксперименте было показано, что активация интегринов, сопряженная с повышением мембранной проницаемости, приводила к повышению уровня сТп в крови [8, 11].

- Процесс протеолитической деградации тропонинов приводит к тому, что образовавшиеся в результате малые фрагменты тропонинов проходят через клеточную мембрану легче, чем интактный тропонин. Примечательно, что образующиеся фрагменты, которые могут содержать те же антигенные детерминанты, что и целая молекула тропонина, могут завышать результаты, получаемые иммунохимическими методами. В протеолизе участвуют такие ферменты, как матриксные металлопротеиназы и кальпаин (Ca $^{2+}$ -активируемая цистеиновая протеаза), повышенная концентрация которых также рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза ССЗ. Еще одним фактором, способствующим протеолизу тропонинов, является изменение рН внутриклеточной среды кардиомиоцита, который может меняться в результате накопления лактата при анаэробном метаболизме. В результате развивающегося ацидоза происходит активация протеолитических систем – каспаз и металлопротеиназ [12, 13].

- Везикулярный транспорт является еще одним механизмом высвобождения тропонина в кровоток, в ходе которого молекулы белка выходят за пределы клетки в составе мембранных везикул, образование которых повышается под действием ишемии [8].

- Внесердечная экспрессия сТп в настоящее время активно исследуется и рассматривается как гипотетический механизм, способный приводить к повышению уровней маркера в циркулирующей крови. При этом считается, что экстракардиальная экспрессия тропонинов развивается на фоне патологических процессов, таких как почечная недостаточность, или при наследственных миопатиях. Так, гиперсекреция сТпI была описана при нейромышечных заболеваниях и у пациентов с миозитами [14, 15].

- Снижение клиренса сТп является еще одним механизмом повышения концентрации сТпТ и сТпI в кровотоке. При этом у пациентов с почечной недостаточностью уровни сТп могут быть в 10–100 раз выше 99-го перцентиля [9, 16].

Методологические основы анализа тропонинов

Для определения уровня тропонинов используются главным образом иммунохимические методы, такие как радиоиммунный, иммуноферментный, иммунофлюоресцентный и иммунохемилюминесцентный анализы, а также различные варианты экспресс-методов на основе иммунохроматографии. Настоящим прорывом в клинико-лабораторной диагностике стало появление высокочувствительных методик анализа сТп так называемого V поколения с порогом обнаружения от 1 до 10 нг/мл [17, 18]. Как отмечено выше, именно с появлением таких методов стало возможным их использование за пределами ургентной кардиологии в качестве маркеров прогнозирования исхода различных ССЗ.

При измерении сТпI и сТпТ высокочувствительными методами ориентируются на так называемый «99-й перцентиль» – концентрацию сТп, значения ниже которой наблюдаются у 99% истинно здоровых лиц. Повышение уровня тропонина выше 99-го перцентиля допускается только у 1% здоровых людей. Для мужчин и женщин рассчитываются отдельные гендерные 99-е перцентили, при этом у мужчин он обычно в 1,5–2 раза выше [3].

Другой важнейшей аналитической характеристикой метода является предел обнаружения (Limit of Detection, LoD) – минимальная концентрация, которую можно определить с использованием данной тест-системы с погрешностью меньше или равной 10%. При этом чем меньше данная характеристика, тем большей аналитической чувствительностью обладает метод [3, 19]. Важной характеристикой, используемой для оценки лабораторного метода определения биомолекул, в т. ч. тропонина, является коэффициент вариации (CV, %), который отражает дисперсию результатов измерений в пределах одной пробы. При этом чем меньше данный коэффициент, тем точнее методика [19].

Несмотря на методологические успехи, в области определения сТп высокочувствительными методами остается ряд нерешенных вопросов. Первый из них – это отсутствие стандартизации. Результаты, полученные с помощью наборов реактивов разных производителей в одной пробе, могут различаться в несколько раз, несмотря на одинаковые единицы измерения. Данное явление связано с различием применяемых в наборе антител, чувствительных к различным эпитопам белковой молекулы тропонина. Сложности добавляет также протеолиз тропонинов, в результате которого, как уже отмечалось, в крови присутствуют фрагменты, обладающие различными антигенными детерминантами [12, 13, 20].

Второй вопрос заключается в том, что считать высокочувствительным методом определения тропонинов. Согласно рекомендациям Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC), высокочувствительный метод определения тропонинов должен соответствовать следующим критериям: во-первых, CV при установлении значений 99-го перцентиля не должен превышать 10%, во-вторых, у более чем 50% истинно здоровых людей концентрация тропонинов должна быть выше LoD [19, 21]. Стоит отметить, что не всегда методы, даже заявленные производителями как высокочувствительные, отвечают данным требованиям. Таким образом, при рассмотрении той или иной тест-системы следует ориентироваться на ее основные аналитические характеристики и по возможности прово-

дить валидацию в клинико-диагностической лаборатории медицинского учреждения.

Применение сТпI и сТпТ для стратификации риска в общей популяции

Описанные выше механизмы высвобождения сТп объясняют тот факт, что его уровень поддается определению у большинства условно здоровых лиц в популяции. С помощью высокочувствительных лабораторных методов удается зарегистрировать малейшее изменение уровня сТп при субклиническом повреждении миокарда, что позволяет использовать данные биомаркеры для раннего выявления лиц с более высоким риском развития ССЗ. Более того, уровень сТп ассоциирован с другими маркерами субклинического поражения сердечно-сосудистой системы, такими как толщина комплекса интима-медиа, лодыжечно-плечевой индекс, индекс коронарного кальция [22].

В популяционных исследованиях было продемонстрировано, что повышенные, но не превышающие 99-й перцентиль уровни сТпI и сТпТ тесно связаны с более высокой вероятностью развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. [23, 24]. Согласно результатам крупнейшего европейского популяционного исследования BiomarCaRE (n = 74 738), уровень сТпI > 4 нг/л для женщин и > 6 нг/л для мужчин дает возможность достоверно прогнозировать риск нефатальных сердечно-сосудистых событий, а также смерти от ССЗ и смерти от всех причин [23]. В этой же работе был предложен метод реклассификации пациентов, который позволял увеличить точность оценки сердечно-сосудистого риска по сравнению со шкалой SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). В российском популяционном исследовании с участием 13 976 человек, основанном на данных ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) и ЭССЕ-РФ2, был впервые в России проведен анализ ассоциаций уровня сТпI и исходов ССЗ [24]. Было показано, что сТпI является независимым предиктором возникновения сердечно-сосудистых событий, а его добавление к SCORE улучшает точность стратификации риска. Немаловажно, что данная работа проводилась на представительной выборке трудоспособного населения в возрасте от 35 до 64 лет, тогда как в большинстве зарубежных работ средний возраст пациентов значительно выше [23, 25, 26].

Определение уровня сТп для стратификации риска ССЗ остается актуальным и после внедрения в клиническую практику шкалы SCORE2. Так, недавнее исследование S.H.J. Hageman и соавт. (2023) показало, что уровень сТпТ является одним из двух значимых модификаторов уровня риска, определенного по SCORE2, наряду с индексом коронарного кальция [27]. Публикуемые в последние годы работы добавляют еще больше доказательств того, что сТп являются крайне перспективными биомаркерами для определения риска сердечно-сосудистых осложнений в общей популяции. При трех повторных измерениях сТпI на протяжении 15 лет в когорте Whitehall II было установлено, что у лиц, в исходе умерших от сердечно-сосудистых причин, уровень сТпI был в среднем выше и нарастал более резко, чем у лиц, не страдающих ССЗ [28]. Эти результаты свидетельствуют о том, что нарастание уровня сТпI с возрастом не снижает его прогностическую способность.

Значимость сТпТ и сТпI как прогностических биомар-

керов подтверждает и опубликованный в 2024 г. метаанализ, включивший 28 популяционных исследований и 164 054 пациентов [29]. Увеличение показателей на одно стандартное отклонение приводило к увеличению риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий на 18% для сTnI (отношение рисков (ОР) = 1,18; 95% доверительный интервал (ДИ); 1,12–1,23) и на 21% для сTnT (ОР = 1,21; 95% ДИ; 1,18–1,24). Использование сTnI в сочетании с N-концевым фрагментом предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и С-реактивного белка приводило к наиболее значимому повышению точности прогнозирования исходов. Таким образом, приведенные выше данные ряда крупных популяционных исследований подтверждают прогностическую ценность сTn в отношении ССЗ.

Применение сTnI и сTnT в группах лиц с некоторыми сердечно-сосудистыми заболеваниями

Ишемическая болезнь сердца

У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) значимо повышен риск развития ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), смерти от ССЗ [30]. Несмотря на непрерывное совершенствование методов диагностики, часть пациентов со скрытой ИБС попадают в поле зрения специалиста только при развитии сердечно-сосудистого события. По данным L. Nedkoff и соавт., более 20% пациентов с острым коронарным синдромом составляют лица в возрасте от 20 до 54 лет. При этом у 29% мужчин и 27,6% женщин из их числа есть всего один модифицируемый фактор риска ИБС, а у 12,7% мужчин и 14,2% женщин традиционные факторы риска отсутствуют [31]. Добавление сTn к стандартным методам диагностики и стратификации риска может повысить точность определения предтестовой вероятности ИБС, что позволит своевременно начать профилактические мероприятия.

У пациентов с подозрением на наличие стабильной стенокардии как сTnI, так и сTnT являются независимыми предикторами обструктивного поражения коронарных артерий [32, 33]. Более того, уровень сTn коррелирует с тяжестью поражения коронарного русла [34]. У пациентов с ИБС повышенные уровни сTn являются независимыми прогностическими маркерами, позволяющими определить вероятность развития неблагоприятного исхода [34, 35]. По данным R. Wereski и соавт., исходная концентрация сTnI > 10 нг/л у пациентов с диагностированной ИБС ассоциирована с повышением вероятности развития неблагоприятного исхода на 50% с учетом поправок на тяжесть и продолжительность заболевания [36]. Мультимаркерные модели, включающие сTn, позволяют более точно прогнозировать исходы у пациентов с ИБС по сравнению с моделями, основанными на традиционных факторах [37].

Острая и хроническая сердечная недостаточность

В соответствии с рекомендациями Американской коллегии кардиологов по диагностике и лечению острой (ОСН) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) (2022), к стадии пре-ХСН необходимо относить лиц с по-

стоянно повышенным уровнем сTn, если это повышение не обусловлено другими причинами⁴. Данное нововведение отражает концепцию раннего обнаружения субклинического повреждения миокарда и выявления групп риска. Мультимаркерная стратегия с определением уровней сTnT и NT-proBNP позволяет эффективно реклассифицировать пациентов из группы здоровых в группу пре-ХСН, не прибегая к инструментальным методам. При этом пре-ХСН выявляется у одного из пяти пожилых людей без симптомов и признаков ХСН [38].

Помимо высокой предсказательной способности, сTn обладают прогностической значимостью у пациентов с диагностированной сердечной недостаточностью (СН) с любой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). В когорте из 650 пациентов с неишемической ХСН (средняя ФВ ЛЖ – 37,22 ± 14,62%) уровень сTnI > 11 нг/л был ассоциирован с увеличением риска смерти от всех причин на 54% [39]. У пациентов с СН с сохраненной ФВ (СНсФВ) сTnT наравне с NT-proBNP играл ведущую роль в определении прогноза при помощи регрессионной модели, построенной на основании данных 5 988 пациентов и валидированной на когорте из 4 796 пациентов с СНсФВ [40]. В ряде крупных работ продемонстрирована прямая зависимость между уровнем сTn и риском смерти, а также повторной госпитализацией пациентов с острой декомпенсацией СН [41, 42]. Раннее выявление СН и выделение групп высокого риска является одной из наиболее острых стоящих задач в области исследований СН. Применение сTn в этих целях является крайне перспективной опцией, особенно при включении данных биомаркеров в состав комплексных моделей оценки риска.

Острое нарушение мозгового кровообращения

Повышение уровня сTn при развитии церебральной ишемии наблюдается у 5–10% пациентов, однако точный механизм повреждения миокарда при ОНМК или транзиторной ишемической атаке (ТИА) до сих пор не установлен [43]. Одна из наиболее убедительных теорий заключается в том, что при церебральной ишемии происходит интенсивный выброс катехоламинов, что оказывает кардиотоксический эффект [44]. Результаты крупного метаанализа свидетельствуют о том, что повышенный уровень сTn у пациентов с ОНМК ассоциирован с увеличением риска летальных исходов в стационаре и смерти от всех причин при долгосрочном наблюдении [45]. Повышение сTnT > 14 нг/л после перенесенной ТИА или малого инсульта ассоциировано с увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 76% [45]. Результаты популяционных исследований указывают на то, что перенесенное в прошлом ОНМК ассоциировано со стойким повышением уровня сTnI, не превышающим 99-й перцентиль [23, 24]. Однако остается неясным, имеет ли данный факт прогностическое значение.

Другие заболевания

Повышение уровня сTn, не превышающее 99-й перцентиль распределения, отражает бессимптомное повреждение миокарда, которое развивается при различных ССЗ, метаболических патологиях и при их сочетании. В связи с этим сTn может оказаться полезным для опре-

⁴ Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895–e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>

деления прогноза пациентов с некоторыми заболеваниями, патогенез которых включает прямое или опосредованное воздействие на миокард.

Известным фактором риска развития ССЗ является ожирение. Было показано, что у лиц с ожирением уровень сТnT существенно выше, чем у лиц с нормальной массой тела [46]. Согласно результатам недавнего исследования прогностического значения сТnT, включавшего данные 3 513 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением, у пациентов с ожирением и уровнем сТnT > 3 нг/л риск сердечно-сосудистых событий был в 3,2 раза выше, чем у пациентов с нормальной массой тела и сТnT < 3 нг/л [47]. Авторы исследования пришли к выводу, что применение сТnT позволяет выделить наиболее «злокачественный» фенотип пациентов с ожирением и АГ.

Неотъемлемым компонентом метаболических нарушений, ассоциированных с субклиническим повреждением миокарда, является сахарный диабет 2-го типа (СД2) [48]. Продолжительность СД2 более 15 лет в 9,29 раза повышает вероятность субклинического повреждения миокарда, определяемого как повышение сТnT > 14 нг/л, что было продемонстрировано на когорте ARIC из 9 052 пациентов с СД2 без СН и ИБС на момент включения [49].

По данным метаанализа, включающего данные 5 313 пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК), высокий сТn позволяет значимо прогнозировать наступление смерти от всех причин (ОР = 2,85; 95% ДИ; 2,28–3,57) и развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОР = 2,58; 95% ДИ; 2,04–3,26) [50]. Часто ХИНК является проявлением мультифокального атеросклероза, при котором поражаются несколько сосудистых бассейнов. Применение биомаркеров в данной ситуации может помочь оценить вероятность поражения коронарного русла, не прибегая к инструментальным методам, доступность которых существенно ниже во многих учреждениях.

Заключение

Проведенный обзор наиболее актуальных исследований о возможностях применения сТn в клинической практике продемонстрировал, что сТn могут использоваться в широком диапазоне клинических ситуаций для диагностики ССЗ и определения прогноза пациентов. Понимание молекулярно-биологических механизмов высвобождения сТn объясняет наличие ассоциаций между уровнем сТn и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий как у условно здоровых лиц, так и у пациентов с диагностированными сердечно-сосудистыми патологиями. Субклиническое повышение уровня сТn позволяет выявлять в общей популяции лиц с более высоким сердечно-сосудистым риском, что является одним из важнейших аспектов применения сТn. Не менее ценна прогностическая способность данных биомаркеров у пациентов с диагностированными ССЗ (ИБС, перенесенное ОНМК, ХИНК, СН, фибрилляции предсердий), поскольку она открывает возможности для персонализированной вторичной профилактики.

Литература / References

1. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(8):98–103. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811808198>
2. Boytsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D. Cardiovascular mortality in the Russian Federation and possible mechanisms of its changes. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2018;118(8):98–103. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811808198>
3. Концевая А.В., Мырзаматова А.О., Драпкина О.М. Биомаркеры в прогнозировании сердечно-сосудистого риска: новые возможности тропонина I. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2584. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2584>
4. Kontsevaya A.V., Myrzamatova A.O., Drapkina O.M. Biomarkers in predicting cardiovascular risk: new prospects of troponin I. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):2584. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2584>
5. Lazar D.R., Lazar F.L., Homoroodean C., Cainap C., Focsan M., Cainap S. et al. High-sensitivity troponin: A review on characteristics, assessment, and clinical implications. Dis. Markers. 2022;2022:9713326. <https://doi.org/10.1155/2022/9713326>
6. Creso J.G., Campbell S.G. Potential impacts of the cardiac troponin I mobile domain on myofilament activation and relaxation. J. Mol. Cell. Cardiol. 2021;155:50–57. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2021.02.012>
7. Gokhan I., Dong W., Grubman D., Mezue K., Yang D., Wang Y. et al. Clinical biochemistry of serum troponin. Diagnostics (Basel). 2024;14(4):378. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14040378>
8. Clerico A., Zaninotto M., Padoan A., Masotti S., Musetti V., Prontera C. et al. Evaluation of analytical performance of immunoassay methods for cTnI and cTnT: From theory to practice. Adv. Clin. Chem. 2019;93:239–262. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.07.005>
9. Ragusa R., Masotti S., Musetti V., Rocchiccioli S., Prontera C., Perrone M. et al. Cardiac troponins: Mechanisms of release and role in healthy and diseased subjects. Biofactors. 2023;49(2):351–364. <https://doi.org/10.1002/biof.1925>
10. Chauhin A.M. The metabolic pathway of cardiac troponins release: Mechanisms and diagnostic role. Cardiol. Res. 2022;13(4):190–205. <https://doi.org/10.14740/cr1351>
11. Hammarsten O., Mair J., Möckel M., Lindahl B., Jaffe A.S. Possible mechanisms behind cardiac troponin elevations. Biomarkers. 2018;23(8):725–734. <https://doi.org/10.1080/1354750x.2018.1490969>
12. Lázár E., Sadek H.A., Bergmann O. Cardiomyocyte renewal in the human heart: insights from the fall-out. Eur. Heart J. 2017;38(30):2333–2342. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx343>
13. Hessel M.H., Atsma D.E., van der Valk E.J., Bax W.H., Schalij M.J., van der Laarse A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. Pflugers Arch. 2008;455(6):979–986. <https://doi.org/10.1007/s00424-007-0354-8>
14. Martin-Garrido A., Biesiadecki B.J., Salhi H.E., Shaifta Y., Dos Remedios C.G., Ayaz-Guner S. et al. Monophosphorylation of cardiac troponin-I at Ser-23/24 is sufficient to regulate cardiac myofibrillar Ca²⁺ sensitivity and calpain-induced proteolysis. J. Biol. Chem. 2018;293(22):8588–8599. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.001292>
15. Wu F., Minter S.D. Tricarboxylic acid metabolon. Methods Enzymol. 2019;617:29–43. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2018.12.002>
16. Wens S.C., Schaaf G.J., Michels M., Kruijshaar M.E., van Gestel T.J., In 't Groen S. et al. Elevated plasma cardiac troponin T levels caused by skeletal muscle damage in Pompe disease. Circ. Cardiovasc. Genet. 2016;9(1):6–13. <https://doi.org/10.1161/circgenetics.115.001322>
17. Fridén V., Starnberg K., Birner-Gruenberger R., Stojakovic T., Scharnagl H., Dieplinger B. et al. Elevated cardiac troponin T in patients with skeletal myopathies. J. Am. Coll. Cardiol. 2018;71(14):1540–1549. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.070>
18. Fridén V., Starnberg K., Muslimovic A., Ricksten S.E., Bjurman C., Forsgard N. et al. Clearance of cardiac troponin T with and without kidney function. Clin. Biochem. 2017;50(9):468–474. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.02.007>
19. Чаулин А.М., Абашина О.Е., Дупляков Д.В. Высокочувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения и основные аналитические характеристики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(2):2590. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2590>
20. Schmid J., Liesinger L., Birner-Gruenberger R., Stojakovic T., Scharnagl H., Dieplinger B. et al. Elevated cardiac troponin T in patients with skeletal myopathies. J. Am. Coll. Cardiol. 2018;71(14):1540–1549. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.070>
21. Чаулин А.М., Абашина О.Е., Дупляков Д.В. High-sensitivity cardiac troponins: detection and central analytical characteristics. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(2):2590. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2590>
22. Collinson P. High sensitivity troponin, analytical advantages, clinical ben-

- efits and clinical challenges – An update. *Clin. Biochem.* 2021;91:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2021.02.001>
19. Farmakis D., Richter D., Chronopoulou G., Goumas G., Kountouras D., Mastorakou A. et al. High-sensitivity cardiac troponin I for cardiovascular risk stratification in apparently healthy individuals. *Hellenic. J. Cardiol.* 2024;75:74–81. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2023.09.011>
 20. Maayah M., Grubman S., Allen S., Ye Z., Park D.Y., Vemou E. et al. Clinical interpretation of serum troponin in the era of high-sensitivity testing. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(5):503. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14050503>
 21. Apple F.S., Jaffe A.S., Collinson P., Mockel M., Ordonez-Llanos J., Lindahl B. et al. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clin. Biochem.* 2015;48(4–5):201–203. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.08.021>
 22. Jakubiak G.K. Cardiac troponin serum concentration measurement is useful not only in the diagnosis of acute cardiovascular events. *J. Pers. Med.* 2024;14(3):230. <https://doi.org/10.3390/jpm14030230>
 23. Blankenberg S., Salomaa V., Makarova N., Ojeda F., Wild P., Lackner K.J. et al. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: The BiomarCaRE consortium. *Eur. Heart J.* 2016;37:2428–2437. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw172>
 24. Драпкина О.М., Шальнова С.А., Концевая А.В., Куценко В.А., Капустина А.В., Баланова Ю.А. и др. Прогностическая значимость тропонина I в оценке сердечно-сосудистого риска в российской популяции. По результатам многоцентровых исследований ЭССЕ-РФ1 и ЭССЕ-РФ2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(5):3548. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3548>
 25. Jia X., Sun W., Hoogeveen R.C., Nambi V., Matsushita K., Folsom A.R. et al. High-sensitivity troponin I and incident coronary events, stroke, heart failure hospitalization, and mortality in the ARIC study. *Circulation.* 2019;139(23):2642–2653. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.038772>
 26. Thorsteinsdottir I., Aspelund T., Gudmundsson E., Eiriksdottir G., Harris T.B., Launer L.J. et al. High-sensitivity cardiac troponin I is a strong predictor of cardiovascular events and mortality in the AGES-Reykjavik community-based cohort of older individuals. *Clin. Chem.* 2016;62:623–630. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.250811>
 27. Hageman S.H.J., Petitjaen C., Pennells L., Kaptoge S., Pajouheshnia R., Tillmann T. et al. Improving 10-year cardiovascular risk prediction in apparently healthy people: flexible addition of risk modifiers on top of SCORE2. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2023;30(15):1705–1714. Erratum in: *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2024;31(13):e103. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad187>
 28. Kimenai D.M., Anand A., de Bakker M., Shipley M., Fujisawa T., Lyngbakken M.N. et al. Trajectories of cardiac troponin in the decades before cardiovascular death: a longitudinal cohort study. *BMC Med.* 2023;21(1):216. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02921-8>
 29. Neumann J.T., Twerenbold R., Weimann J., Ballantyne C.M., Benjamin E.J., Costanzo S. et al. Prognostic value of cardiovascular biomarkers in the population. *JAMA.* 2024;331(22):1898–1909. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.5596>
 30. Самородская И.В., Бубнова М.Г., Акулова О.А., Драпкина О.М. Показатели мужской и женской смертности от острых форм ишемической болезни сердца в пятилетних возрастных группах в Российской Федерации: о чем говорят цифры? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(12):3460. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3460>
 31. Nedkoff L., Greenland M., Hyun K., Htun J.P., Redfern J., Stiles S. et al. Sex- and age-specific differences in risk profiles and early outcomes in adults with acute coronary syndromes. *Heart Lung Circ.* 2024;33(3):332–341. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2023.11.016>
 32. Adamson P.D., Hunter A., Madsen D.M., Shah A.S.V., McAllister D.A., Pawade T.A. et al. High-sensitivity cardiac troponin I and the diagnosis of coronary artery disease in patients with suspected angina pectoris. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2018;11(2):e004227. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004227>
 33. Tveit S.H., Myhre P.L., Hanssen T.A., Forsdahl S.H., Iqbal A., Omland T. et al. Cardiac troponin I and T for ruling out coronary artery disease in suspected chronic coronary syndrome. *Sci. Rep.* 2022;12(1):945. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-04850-7>
 34. Bay B., Goßling A., Blaum C.M., Kroeger F., Koppe L., Lorenz T. et al. Association of high-sensitivity troponin T and I blood concentrations with all-cause mortality and cardiovascular outcome in stable patients—results from the INTERCATH Cohort. *J. Am. Heart Assoc.* 2022;11(17):e024516. <https://doi.org/10.1161/jaha.121.024516>
 35. Biener M., Giannitsis E., Kuhner M., Zelniker T., Mueller-Hennessen M., Vafaie M. et al. Risk prediction in stable cardiovascular disease using a high-sensitivity cardiac troponin T single biomarker strategy compared to the ESC-SCORE. *Open Heart.* 2018;5(1):e000710. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000710>
 36. Wereski R., Adamson P., Shek Daud N.S., McDermott M., Taggart C., Bularga A. et al. High-sensitivity cardiac troponin for risk assessment in patients with chronic coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2023;82(6):473–485. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.05.046>
 37. Beatty A.L., Ku I.A., Bibbins-Domingo K., Christenson R.H., DeFilippi C.R., Ganz P. et al. Traditional risk factors versus biomarkers for prediction of secondary events in patients with stable coronary heart disease: From the heart and soul study. *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4(7):e001646. <https://doi.org/10.1161/jaha.114.001646>
 38. Jia X., Al Rifai M., Ndumele C.E., Virani S.S., de Lemos J.A., Lee E. et al. Reclassification of pre-heart failure stages using cardiac biomarkers: The ARIC Study. *JACC Heart Fail.* 2023;11(4):440–450. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.12.005>
 39. Tian P., Zhao X., Huang L., Feng J., Zhao L., Liang L. et al. Prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin I in patients with non-ischaemic heart failure: insights from China. *ESC Heart Fail.* 2022;9(5):3345–3357. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14065>
 40. Pocock S.J., Ferreira J.P., Packer M., Zannad F., Filippatos G., Kondo T. et al. Biomarker-driven prognostic models in chronic heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2022;24(10):1869–1878. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2607>
 41. Ledwoch J., Kraxenberger J., Krauth A., Schneider A., Leidgswendner K., Schneider V. et al. Prognostic impact of high-sensitive troponin on 30-day mortality in patients with acute heart failure and different classes of left ventricular ejection fraction. *Heart Vessels.* 2022;37(7):1195–1202. <https://doi.org/10.1007/s00380-022-02026-x>
 42. D'Amato A., Severino P., Prosperi S., Mariani M.V., Germano R., De Prisco A. et al. The role of high-sensitivity troponin T regarding prognosis and cardiovascular outcome across heart failure spectrum. *J. Clin. Med.* 2024;13(12):3533. <https://doi.org/10.3390/jcm13123533>
 43. Dous G.V., Grigos A.C., Grodman R. Elevated troponin in patients with acute stroke – Is it a true heart attack? *Egypt. Heart J.* 2017;69(3):165–170. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2017.01.005>
 44. Samuels M.A. The brain-heart connection. *Circulation.* 2007;116(1):77–84. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.678995>
 45. Zhang Y., Ouyang M., Qiu J., Cao X., Xu B., Sui Y. Prognostic value of serum cardiac troponin in acute ischemic stroke: An updated systematic review and meta-analysis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2022;31(6):106444. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106444>
 46. Huang J., Liu M., Su E., Yu P., Jiang H., Zhao J. et al. Elevated circulating high-sensitivity cardiac troponin T and cardiac remodeling in obesity. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2021;21(1):620. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02445-0>
 47. Watanabe H., Hoshida S., Kanegae H., Kario K. Prognosis of a malignant phenotype of obesity defined by a cardiac biomarker in hypertension: the Japan Morning Surge-Home Blood Pressure study. *Hypertens. Res.* 2024;47(2):487–495. <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01468-8>
 48. Багрий А.Э., Супрун Е.В., Михайличенко Е.С., Голодников И.А. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(4):3858.
 49. Bagriy A.E., Suprun E.V., Mikhaylichenko E.S., Golodnikov I.A. Heart failure and type 2 diabetes: current state of the problem. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(4):3858. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3858>
 50. Hamo C.E., Echouffo-Tcheugui J.B., Zhang S., Florido R., Pankow J.S., Michos E.D. et al. Diabetes duration and subclinical myocardial injury: The Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC). *Clin. Chem.* 2022;68(10):1272–1280. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvac117>
 50. Vrsalovic M., Vrsalovic Presecki A., Aboyans V. Cardiac troponins predict mortality and cardiovascular outcomes in patients with peripheral artery disease: A systematic review and meta-analysis of adjusted observational studies. *Clin. Cardiol.* 2022;45(2):198–204. <https://doi.org/10.1002/clc.23776>

Информация о вкладе авторов

Иванова А.А., Джиоева О.Н., Драпкина О.М. сформулировали цель и концепцию обзорной статьи, выстроили структуру обзора.

Иванова А.А., Джиоева О.Н. работали над разделами «Введение», «Применение cTnI и cTnT для стратификации риска в общей популяции» и «Применение cTnI и cTnT в группах лиц с некоторыми сердечно-сосудистыми заболеваниями».

Тимофеев Ю.С., Метельская В.А. работали над разделами «Биохимическая природа и механизмы высвобождения тропонинов» и «Методологические основы анализа тропонинов».

Шальнова С.А., Драпкина О.М. внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи и научную редактуру.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Сведения об авторах

Иванова Анна Александровна, младший научный сотрудник, отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, НИИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, <http://orcid.org/0000-0002-2812-959X>.

E-mail: annaivanova12121@yandex.ru.

Тимофеев Юрий Сергеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, руководитель лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н.В. Перовой, НИИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, <http://orcid.org/0000-0001-9305-6713>.

E-mail: YTimofeev@gnicpm.ru.

Метельская Виктория Алексеевна, д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник, лаборатория изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н.В. Перовой, НИИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; профессор, кафедра медицинской биохимии и иммунопатологии, РМАНПО Минздрава России, Москва, <http://orcid.org/0000-0001-8665-9129>.

E-mail: VMetelskaya@gnicpm.ru.

Джиоева Ольга Николаевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, директор Института профессионального образования, руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, НИИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; профессор, кафедра терапии и профилактической медицины, Российский университет медицины Минздрава России, Москва, <http://orcid.org/0000-0002-5384-3795>.


E-mail: ODzhioeva@gnicpm.ru.

Шальнова Светлана Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний НИИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, <http://orcid.org/0000-0003-2087-6483>.

E-mail: sshalnova@gnicpm.ru.

Драпкина Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; заведующий кафедрой терапии и профилактической медицины, Российский университет медицины Минздрава России, Москва, <http://orcid.org/0000-0002-4453-8430>.

E-mail: ODrapkina@gnicpm.ru.

 **Иванова Анна Александровна**,
e-mail: annaivanova12121@yandex.ru.

Поступила 16.07.2024;
рецензия получена 21.10.2024;
принята к публикации 04.12.2024.

Information on author contributions

Ivanova A.A., Dzhioeva O.N., Drapkina O.M. formulated the aim, concept and structure of the review article.

Ivanova A.A., Dzhioeva O.N. worked together on the sections "Introduction", "Implementation of cTnI and cTnT for risk stratification in the general population", and "Implementation of cTnI and cTnT for risk stratification in patients with certain CVDs".

Timofeev Yu.S., Metelskaya V.A. worked together on the sections "Biochemical structure and the mechanisms of troponin release" and "Methods of detection of cardiac troponins".

Shalnova S.A., Drapkina O.M. contributed to the revision of the original version of the manuscript and scientific editing.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Information about the authors

Anna A. Ivanova, Junior Research Scientist, Department of Fundamental and Practical Aspects of Obesity, NMRC TPM, Moscow, <http://orcid.org/0000-0002-2812-959X>.

E-mail: annaivanova12121@yandex.ru.

Yuriy S. Timofeev, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Fundamental and Practical Aspects of Obesity, Head of the Laboratory for the Study of Biochemical Risk Markers of Chronic Non-Communicable Diseases named after N.V. Perova, NMRC TPM, Moscow, <http://orcid.org/0000-0001-9305-6713>.

E-mail: YTimofeev@gnicpm.ru.

Victoria A. Metelskaya, Dr. Sci. (Bio.), Professor, Chief Research Scientist, Laboratory for the Study of Biochemical Risk Markers of Chronic Non-Communicable Diseases named after N.V. Perova, NMRC TPM, Moscow; Professor, Department of Medical Biochemistry and Immunopathology, RMACPE, Moscow, <http://orcid.org/0000-0001-8665-9129>.

E-mail: VMetelskaya@gnicpm.ru.

Olga N. Dzhioeva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Cardiac Imaging, Autonomic Regulation and Somnology, Leading Research Scientist, NMRC TPM, Moscow; Professor, Department of Therapy and Preventive Medicine, A.I. Yevdokimov, ROSUNIMED of MOH of Russia, Moscow, <http://orcid.org/0000-0002-5384-3795>.

E-mail: ODzhioeva@gnicpm.ru.

Svetlana A. Shalnova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Epidemiology Department of Chronic Non-communicable Diseases, NMRC TPM, Moscow, <http://orcid.org/0000-0003-2087-6483>.

E-mail: sshalnova@gnicpm.ru.

Oksana M. Drapkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the RAS, Director of the NMRC TPM, Moscow; Head of the Department of Therapy and Preventive Medicine, ROSUNIMED of MOH of Russia, Moscow, <http://orcid.org/0000-0002-4453-8430>.

E-mail: ODrapkina@gnicpm.ru.

 **Anna A. Ivanova**, e-mail: annaivanova12121@yandex.ru.

Received 16.07.2024;
review received 21.10.2024;
accepted for publication 04.12.2024.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-28-41>
УДК 616.1:004.8(470+571)(048.8)

Системы искусственного интеллекта в профилактике и диагностике сердечно-сосудистой патологии в России (систематический обзор)

М.Н. Ковелькова, Е.Г. Яковлева

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России),
117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1г

Аннотация

Цель исследования: анализ работ, проводимых в России за последние 5 лет, по выявлению рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с использованием методов и технологий искусственного интеллекта (ИИ).

Материал и методы. Систематический обзор доступной литературы за последние 5 лет по использованию методов машинного обучения и представления знаний в прогнозировании развития и исходов ССЗ в России был выполнен на основе методологии Prisma. Была проанализирована 221 статья.

Обсуждение. Результат систематического обзора представляет собой анализ представленных методов построения моделей, какие чаще всего используются, и с помощью каких метрик исследователи оценивают качество полученной модели. Чаще всего применяются методы машинного обучения в сравнении с методами, основанными на знаниях (экспертными системами), 22 статьи и 7 статей соответственно. Анализируя использованные методы машинного обучения, можно отметить, что первые 5 мест среди применяемых в России методов занимают нейронные сети, регрессия, дерево решений, бустинг и случайный лес. Среди моделей представления знаний наиболее распространенными оказались онтология и семантические сети, которые часто применяются для структурирования и анализа сложных данных в различных областях знаний. Практически все исследователи в своих работах оценивали созданную модель на тестовой выборке и рассматривали численные метрики: accuracy (точность измерения), precision (точность средства измерения), полнота (recall), specificity (специфичность), sensitivity (чувствительность), AUC (площадь под ROC-кривой), F-measure (F-мера). Обсуждение представляет собой рассуждение об использовании различных метрик для оценки разных вариантов моделей.

Заключение. Обобщены итоги анализа работ, использующих ИИ для профилактики и диагностики ССЗ, дана оценка их дальнейшего применения.

Ключевые слова:	искусственный интеллект; машинное обучение; представление знаний; семантические сети; нейронные сети; сердечно-сосудистые заболевания.
Финансирование:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Ковелькова М.Н., Яковлева Е.Г. Системы искусственного интеллекта в профилактике и диагностике сердечно-сосудистой патологии в России (систематический обзор). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(1):28–41. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-28-41 .

Artificial intelligence in the prevention and diagnosis of cardiovascular diseases in Russia (literature review)

Margarita N. Kovelkova, Ekaterina G. Iakovleva

2, Moskovskiy tract, Tomsk, 634050, Russian Federation N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Pirogov Russian National Research Medical University),
1g, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

Abstract

Aim: To assess work carried out in Russia over the past 5 years to identify the risks of developing cardiovascular diseases using artificial intelligence (AI) methods and technologies.

Materials and methods: A systematic review of the available literature over the past 5 years on the use of machine learning and knowledge representation methods in predicting the development and outcomes of cardiovascular diseases in Russia was carried out based on the Prisma methodology. 221 articles were analyzed.

Results and discussion: The result of the systematic review is an analysis of the presented methods of model building, which ones are most often used, and with the help of which metrics researchers evaluate the quality of the obtained model. Machine learning methods are used most frequently compared to knowledge-based methods (expert systems), 22 articles and 7 articles respectively. Analysing the machine learning methods used, it can be noted that the first 5 places among the methods used in Russia are occupied by neural networks, regression, decision tree, boosting and random forest. Among the models of knowledge representation, ontology and semantic networks, which are often used for structuring and analyzing complex data in various knowledge domains, turned out to be the most widespread in the presented works. Almost all researchers in their papers evaluated the created model on a test sample and considered numerical metrics: accuracy (accuracy of measurement), precision (accuracy of the measuring instrument), completeness (recall), specificity (specificity), sensitivity (sensitivity), AUC (area under the ROC curve), F-measure (F-measure). The discussion is a discourse on the use of different metrics to evaluate different model variants.

Conclusion: The results of the analysis of works using AI for the prevention and diagnosis of cardio-vascular diseases are summarized, and an assessment of their further application is given.

Keywords:	artificial intelligence; machine learning; knowledge representation; semantic networks; neural networks; cardiovascular diseases.
Funding:	none of the authors have a financial interest in the materials or methods presented.
For citation:	Kovelkova M.N., Iakovleva E.G. Artificial intelligence in the prevention and diagnosis of cardiovascular diseases in Russia (literature review). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(1):28–41. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-28-41 .

Введение

Из года в год хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) являются основной причиной смертности. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, каждый год от неинфекционных заболеваний умирают 41 млн человек (что составляет 74% всех случаев смерти в мире). К ХНИЗ относят 4 основные группы заболеваний: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (такие как артериальная гипертензия (АГ), инфаркт (ИМ) и инсульт), онкологические заболевания, хронические респираторные болезни (такие как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и астма) и сахарный диабет (СД).

Однако наибольшее число смертностей приходится на ССЗ, от которых каждый год умирают 17,9 млн человек. Далее следуют онкологические заболевания (9,3 млн случаев), хронические респираторные заболевания (4,1 млн) и СД (2,0 млн, включая обусловленные диабетом заболевания почек). Такие показатели являются причиной новых исследований в области диагностики ССЗ, их профилактики и оценки рисков возникновения болезни и смертности.

Факторами риска, способствующими развитию хронических неинфекционных сосудистых заболеваний, как правило, являются пол, возраст, высокий уровень артериального давления (АД) и холестерина в крови, психосоциальные факторы и факторы, связанные с образом жизни (курение, ожирение, низкий уровень физической активности, характер питания, СД). Ряд исследователей отмечают, что наличие АГ утяжеляет риск развития остальных ССЗ, что делает изучение АГ первоочередным. Для оценки возникновения фатальных и нефатальных исходов существуют такие шкалы, как SCORE1, SCORE2, SCORE2-OP (10-летний суммарный сердечно-сосудистый риск у здоровых лиц 40–69 лет, считающихся практически здоровыми, рассчитывается с помощью SCORE2, у лиц ≥ 70 лет – SCORE2-OP). Принципиальные отличия данных шкал от SCORE1 заключаются в оценке вероятности фатального сердечно-сосудистого события (ИМ или инсульт, или другая сердечно-сосудистая катастрофа) в 10-летней перспективе. SCORE2 и SCORE2-OP – это вероятность любого сердечно-сосудистого события, как смертельно-

го, так и не смертельного в течение того же времени¹. Однако данные шкалы можно использовать только для условно здоровых пациентов, у которых не выявлены ССЗ, нет СД, хронической болезни почек (ХБП).

Новый посыл к активному развитию профилактической направленности в ССЗ в России дала цифровизация². В 2017 г. в соответствии с посланием Президента Российской Федерации Федеральному Собранию была утверждена программа «Цифровая экономика Российской Федерации»³. В последней редакции программы среди основных сквозных цифровых технологий названы искусственный интеллект (ИИ) и технологии виртуальной и дополненной реальностей, активно развиваемые и внедряемые в здравоохранение. С января 2019 г. в России стартовал федеральный проект «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ)»⁴.

Цифровизация здравоохранения России, включающая интеллектуальные системы поддержки принятия врачебных решений и рекомендательные системы, является мощным фактором для предиктивной медицины и повышения эффективности диагностического и лечебного процессов [1–4]. Опыт разработки и применения экспертных систем в медицине послужил важным этапом в развитии более сложных и эффективных интеллектуальных систем, используемых в современной цифровой медицине.

Цель обзора: проанализировать работы, проводимые в России за последние 5 лет, по выявлению рисков развития ССЗ с использованием методов и технологий ИИ.

Материал и методы

Искусственный интеллект – это направление исследований в современной компьютерной науке, целью которого является имитация и усиление интеллектуальной деятельности человека посредством компьютерных систем⁵. ИИ включает много направлений, но в данном обзоре остановимся на системах, основанных на знаниях и машинном обучении.

Систематический обзор доступной литературы за последние 5 лет по использованию методов машинного обучения и представления знаний в прогнозировании развития и исходов ССЗ в России был выполнен на основе методологии Prisma. Поиск источников проводился с использованием таких русскоязычных баз данных, как Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), КиберЛенинка и Google Scholar (Академия Гугл) (рис. 1).

В исследование включались работы, использующие различные методы и технологии ИИ для обнаружения или оценки риска возникновения одного или нескольких ССЗ. Все найденные публикации были первоначально оценены по их заголовкам. На этом этапе отбирались

работы, содержащие в названии ключевые слова, относящиеся к теме исследования: искусственный интеллект, машинное обучение, семантические сети, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, риск развития, представление знаний, онтология, экспертные системы, а также были удалены дубликаты.

Статьи, прошедшие первичный отбор, были проанализированы по их аннотациям (чья аннотация указывали на соответствие содержания целям нашего исследования). Далее оценивалось полнотекстовое содержание статей на предмет их релевантности теме исследования, качества методологии и соответствия критериям включения. Окончательное решение о включении статьи в обзор принималось на основе ее полного соответствия теме исследования, значимости представленных результатов и их потенциального вклада в достижение целей нашего обзора. Весь процесс отбора проводился независимо двумя исследователями. В случаях расхождения мнений, решение принималось путем обсуждения и достижения консенсуса, при необходимости с привлечением третьего исследователя.

Учитывая многогранность изучаемой темы, мы целенаправленно сузили фокус нашего систематического обзора до исследований, непосредственно связанных с антропометрическими, клиническими и лабораторными данными пациентов. Включение работ по анализу сигналов, хотя и представляющих научный интерес, значительно расширило бы масштаб исследования, что могло бы привести к размытию основных выводов и снижению практической применимости результатов обзора. Именно по этой причине исключались публикации, связанные с обработкой сигнала и изображения.

Также в рамках исследования были исключены обзоры статей и метаанализы. Данное решение было принято, поскольку основной целью работы являлся анализ первичных исследовательских данных. Включение обзорных статей, с одной стороны, могло внести уже имеющиеся мнения и интерпретации других авторов, а с другой, могло бы привести к повторному учету одних и тех же первичных исследований, что потенциально исказило бы общую картину работы.

Все работы, вошедшие в итоговый пул, можно разделить на 2 направления:

- работы, использовавшие методы машинного обучения (22);
- работы, использовавшие методы представления и использования знаний (7).

Исследования по применению машинного обучения для прогнозирования ССЗ за последние 5 лет в России

Машинное обучение (machine learning), технология извлечения знаний из данных для распознавания ситуаций и принятия решений, является в настоящее время одним из наиболее популярных направлений ИИ, приме-

¹ Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике, 2021. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5155.

² Перечень поручений Президента России по реализации Послания Федеральному Собранию (№Пр-2346 от 5 декабря 2016 года) URL: <http://www.kremlin.ru/acts/assignments/orders/53425> (14.05.2024).

³ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 июля 2017 года № 1632-р «Об утверждении программы «Цифровая экономика Российской Федерации» URL: <http://government.ru/docs/28653/> (15.05.2024).

⁴ Федеральный проект «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ)». URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooohranenie/tsifra> Дата обращения: 16.05.2024.

⁵ Касави И.Т. и др. Энциклопедия эпистемологии и философии науки. М.: «Канон+» РООИ «Реабилитация», 2009:316.

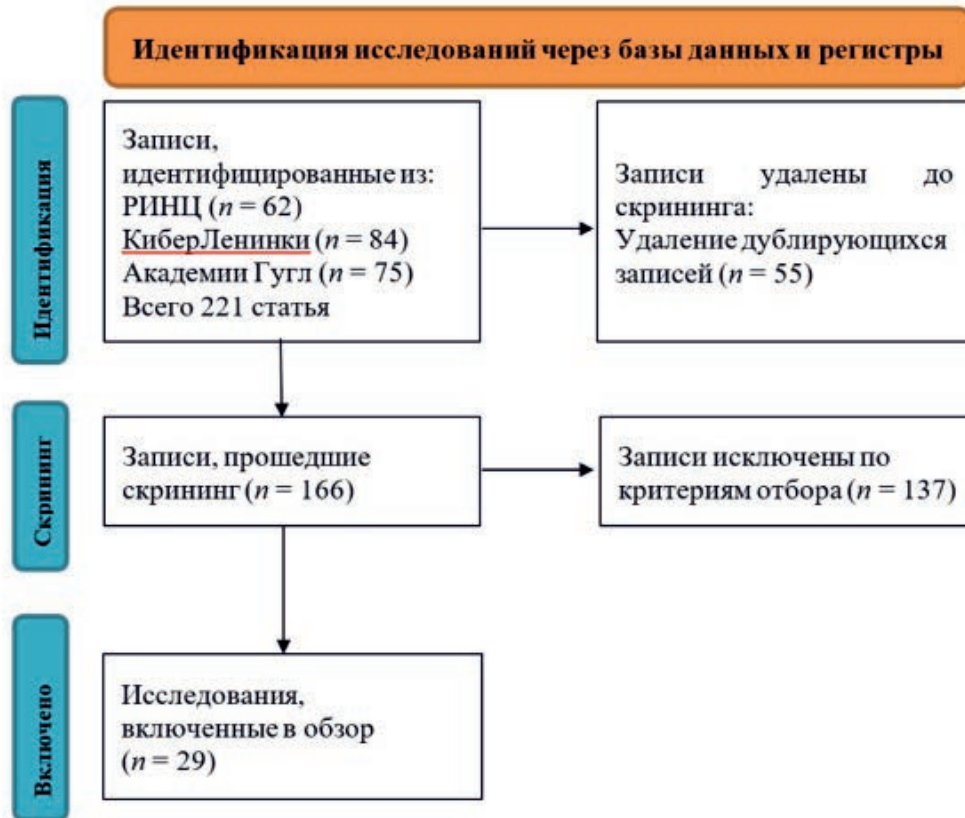


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

няемых для классификации и прогнозирования в медицине. Наиболее популярные алгоритмы, используемые в машинном обучении: линейная и логистическая регрессия, линейный дискриминантный анализ, деревья принятия решений, наивный Байесовский классификатор, k-ближайших соседей, метод опорных векторов, бэггинг и дерево решений, бустинг, нейросети.

В таблице 1 представлены все работы, основанные на применении методов машинного обучения, которые были проанализированы. Для детального анализа выбраны публикации с наиболее комплексным представлением данных и показателем эффективности, превышающим 84%. Далее приводится обзор этих отобранных исследований.

А.В. Гусев и соавт. построили модель прогнозирования развития ССЗ в течение 10 лет [5]. Для проведения исследования была создана база данных из 2 236 пациентов, имеющих и не имеющих ССЗ. Основными признаками пациентов, отраженными в базе, были пол, возраст, курение, уровень систолического и диастолического АД, общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности, СД, прием антигипертензивных препаратов и другие. Авторы использовали последовательную нейронную сеть с одним входным, двумя скрытыми и одним выходным слоем (платформа прогнозной аналитики Webiomed). Для предотвращения переобучения применено исключение («dropout»). На каждом слое используется функция «dense» для полного соединения слоев друг с другом, в скрытых слоях – функция активации «relu» [6]. В результате работы точность модели составила 78,8%, а площадь под ROC-кривой ошибок (AUC) – 0,84.

Д.В. Гаврилов и соавт. создали модель предсказания сердечно-сосудистых событий при помощи комплексной

оценки факторов риска с применением методов машинного обучения [7]. В качестве данных для обучения модели были использованы данные Фрамингемского исследования (Framingham Heart Study, США) (4 363 пациента без ССЗ на момент обследования, из которых 852 умерли от ИМ и инсульта в течение 10 лет с момента начала наблюдения). У пациентов отмечались пол, возраст, систолическое АД, общий холестерин, курение/отсутствие курения, индекс массы тела (ИМТ) и частота сердечных сокращений (ЧСС).

Для построения модели использована последовательная нейронная сеть с одним входным, двумя скрытыми и одним выходным слоем. При построении учитывалась возможность переобучения и смещения веса. После тестирования модели на внешних данных точность метода составила 79,07%, а AUC – 0,86.

В.И. Горбаченко и соавт. разработали нейросетевую модель, позволившую диагностировать хроническую сердечную недостаточность (ХСН) на ранних этапах с точностью 98% [15]. Исходными данными для построения этой модели служили результаты тензиометрических исследований жидкой части крови (плазмы и сыворотки) здоровых людей и людей, страдающих ХСН, представленные в виде электронной таблицы. Всего было 132 записи, из них 65 с патологией, 67 – без патологии. На основе библиотеки `deep_tabular_augmentation` было дополнительно сгенерировано по 660 записей, соответствующих пациентам с патологией и без патологии. Эксперименты с нейронной сетью проводились с использованием библиотек TensorFlow и Keras, сеть обучалась алгоритмом Adam. Лучшие результаты получены для нейронной сети, состоящей из 3 слоев. Были получены следующие ре-

Таблица 1. Характеристики работ, основанные на методах машинного обучения

Table 1. Work characteristics based on machine learning methods

Авторы	Название и год выпуска	Метод	Предикторы и объем выборки	Лучший результат
Пушкин А.С., Шулькин Д., Борисова Л.В. и др [8].	Алгоритм стратификации риска развития инфаркта миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом при первичном обследовании, 2020	Ансамблевый метод (бэггинг), искусственные нейронные сети	Возраст, пол, концентрация тропонина I, размер клетки, цитоплазматическая и ядерная сложность, лобулярность. Объем выборки: 307 пациентов (214 – обучающая, 93 – тестовая выборка)	Ансамбль из 6 нейронных сетей (AUC ROC: 0,77)
Белозерова Е.В., Данилов А.В., Исаенкова Е.А. и др. [9]	Прогнозирование развития гипертонической болезни с использованием моделей машинного обучения в подсистеме дистанционного кардиомониторинга, 2021	Логистическая регрессия, дерево решений	Пол, возраст, ИМТ, окружность талии, статус курения, употребление алкоголя, давление. Объем выборки: 395 записей	Логистическая регрессия (Accuracy: 96%)
Богданов Л.А., Комосский Е.А., Воронкова В.В. и др.[10]	Нейросетевые подходы к разработке прогностического модуля для оценки вероятности неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода в общей популяции, 2022	Нейронные сети	Пол, возраст, АД, холестерин, курение, ИМТ, ЧСС. Объем выборки: 1525 субъектов	Нейронные сети (AUC: 0,88)
Болодурина И.П., Назаров А.М., Кича Д.И. и др.[11]	Разработка модели управления потоком пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями методами интеллектуального анализа данных, 2020	Логистическая регрессия, алгоритм ID3, случайные леса	Возраст, пол, медицинская организация, код медицинской помощи, дата приема, длительность лечения, диагнозы (по МКБ), выявленные заболевания (атеросклероз, ишемия, гипертония, стенокардия, инфаркт миокарда). Объем выборки: Не указано	Логистическая регрессия (AUC: 0,8464)
Гаврилов Д.В., Серова Л.М., Корсаков И.Н. и др.[7]	Предсказание сердечно-сосудистых событий при помощи комплексной оценки факторов риска с использованием методов машинного обучения, 2022	Нейронные сети	Пол, возраст, АД, холестерин, курение, ИМТ, ЧСС. Объем выборки: 4363 пациента	Нейронные сети (AUC: 0,86)
Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Назаров Д.А. и др.[12]	Методы машинного обучения в оценке риска поражения органов-мишеней при «маскированной» артериальной гипертензии, 2020	Случайный лес, искусственные нейронные сети	Систолическое и диастолическое АД за день и ночь, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), толщина интима-медиа (ТИМ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), индекс относительной толщины задней стенки левого желудочка (ИОТ ЗСЛЖ). Объем выборки: 284 пациента	Случайный лес (AUC ROC: 0,88, Specificity: 0,98)
Никонова М.Л., Алдохина Ю.А., Пичугин Ю.А.[13]	Применение методов Data Mining для диагностики артериальной гипертензии в прикладной среде Rapid Miner, 2020	Data Mining, кластерный анализ, классификация, Decision Tree	Данные о пациентах с артериальной гипертензией, корреляционная матрица. Объем выборки: 49 параметров	Gradient Boosted Trees: точность 0,734–0,981, ROC AUC: 0,856–1,0
Голухова Е.З., Керен М.А., Завалихина Т.В. и др. [14]	Возможности методов машинного обучения для расчета персонального риска госпитальной смерти после коронарного шунтирования, 2022	Логистическая регрессия, случайный лес, CatBoost, LightGBM, XGBoost	Уровень креатинина и глюкозы, ФВ ЛЖ, возраст, поражение артерий. Объем выборки: 2182 пациента	CatBoost и LightGBM (ROC AUC: 0,666)
Горбаченко В.И., Потапов В.В., Зенин О.К. и др. [15]	Нейросетевая модель для ранней диагностики хронической сердечной недостаточности, 2021	Нейронные сети	Тензиометрические показатели плазмы и сыворотки крови. Объем выборки: 132 обучающих примера	Нейронные сети (AUC: 0,97)
Гусев А.В., Гаврилов Д.В., Корсаков И.Н. и др [5].	Перспективы использования методов машинного обучения для предсказания сердечно-сосудистых заболеваний, 2022	Нейронные сети	Пол, возраст, курение, АД, холестерин, ИМТ. Объем выборки: 2236 пациентов	Нейронные сети (AUC: 0,84)
Демченко М.В., Фирюлина М.А., Каширина И.Л. [16]	Разработка медицинской информационной системы с элементами поддержки принятия решений в кардиологии, 2021	Градиентный бустинг, нейросетевая модель архитектуры MLP	Показатели состояния здоровья пациентов, данные о медицинских консультациях. Объем выборки: не указан	Модель прогнозирования инфаркта (AUC ROC: 0,858) Модель прогнозирования атеросклероза (AUC ROC: 0,89)

Продолжение таблицы 1.
Continuation of the table 1.

Авторы	Название и год выпуска	Метод	Предикторы и объем выборки	Лучший результат
Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю., Гаврилов Д.В., Гусев А.В. [17]	Верификация субклинического каротидного атеросклероза в рамках риск-стратификации при избыточном весе и ожирении, 2022	Случайный лес, AdaBoostClassifier («адаптивный бустинг»), KNeighborsClassifier («классификация с помощью алгоритма К-ближайшего соседа»)	Данные платформы Webiomed, УЗИ брахиоцефальных артерий. Объем выборки: не указан	Случайный лес (AUC: 0,97)
Каширина И.Л., Фириulina М.А., Бондаренко Ю.В. и др. [18]	Идентификация факторов риска смертности после инфаркта миокарда с использованием методов машинного обучения, 2021	Метод Каплана – Мейера, модель Кокса, логистическая регрессия, градиентный бустинг	Пол, возраст, АГ, ИМ, СД, ФП, острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ, ХСН, локализация ИМ, шкала KILLIP, тромболитическая терапия, чрескожные вмешательства. Объем выборки: 11457 случаев	CatBoost (AUC: 0,80)
Леонов Ю.А., Царева Г.В., Терехов М.В., Гришина В.В. [19]	Использование методов интеллектуального анализа данных для выявления ишемической болезни сердца, 2022	Нейронные сети, метод опорных векторов, деревья решений	76 атрибутов. Объем выборки: не указан	Дерево решений (Accuracy: 98,9%)
Макарихин А.В., Немков А.Г., Рейтблат О.М., Егоров Д.Б. [20]	Разработка прогностической модели наступления инфаркта миокарда на основе технологий машинного обучения, 2021	Градиентный бустинг, CatBoost, scikit-learn, eli5	47 признаков. Объем выборки: 7557 пациентов	CatBoost (Accuracy: 0,89)
Мишкин И.А., Сахаров А.А. [21]	Изучение использования алгоритмов машинного обучения в оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, 2020	Градиентный бустинг, случайный лес	Пол, возраст, ИМТ, ЧСС, систолическое АД, диастолическое АД, наследственность, курение, общий холестерин, глюкоза. Объем выборки: 800 пациентов	Градиент бустинга (фр без глюкозы и общего холестерина) (AUC: 0,851)
Невзорова В.А., Бродская Т.А., Шахгельдян К.И. и др. [22]	Методы машинного обучения в прогнозировании рисков 5-летней смертности (по данным исследования ЭССЕ-РФ в Приморском крае), 2022	Многофакторная логистическая регрессия, вейбулл-регрессия, стохастический градиентный бустинг	Возраст, пол, курение, систолическое АД, общий холестерин, СРБ, глюкоза, NT-proNBP, ЧСС. Объем выборки: 2131 человек	Многофакторная логистическая регрессия (AUC: 0,786)
Невзорова В.А., Плехова Н.Г., Присеко Л.Г. и др. [23]	Методы машинного обучения в прогнозировании исходов и рисков сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с артериальной гипертензией (по материалам ЭССЕ-РФ в Приморском крае), 2020	Нейросеть Keras	Пол, возраст, ИМТ, окружность талии, окружность бедер, систолическое АД, диастолическое АД, ПД, ЧСС, общий холестерин, ЛВП, ЛНП, триглицериды, ЛП(а), ApoA, ApoB, глюкоза, креатинин, мочевая кислота, D-димер, СРБ. Объем выборки: 2131 человек	Нейросеть Keras (Чувствительность – 97,9%)
Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Кутихин А.Г., Фролов А.В. [24]	Машинное обучение в задаче прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов после коронарного шунтирования 2023	Логистическая регрессия, деревья решений, случайный лес, сверхслучайные деревья решений, градиентный бустинг, многослойные нейросети, метод K-средних соседей, ансамбль алгоритмов	59 факторов пред-, интра- и раннего послеоперационного периодов. Объем выборки: 152 пациента	Ансамбль алгоритмов (AUC: 0,77–0,91)
Плехова Н.Г., Невзорова В.А., Черненко И.Н. и др [25].	Прогнозирование исходов и рисков сердечно-сосудистых заболеваний с применением машинного обучения 2020	Нейронная сеть (многослойный перцептрон), Pythop, Keras	ИМТ, вес, обхват талии, обхват бедер, возраст, пол, средняя ЧСС, триглицериды, аполипопротеин-А, аполипопротеин-Б, липопротеин (а), тиреотропный гормон, инсулин, D-димер, глюкоза, холестерин, ЛПНП, ЛПВП, мочевая кислота, креатинин, С-реактивный белок, фибриноген, натрийуретический пептид. Объем выборки: 2000 человек (280 обучающая выборка, 187 тестовая выборка)	Нейронная сеть (точность: 97,9%)

Окончание таблицы 1.
End of the table 1.

Авторы	Название и год выпуска	Метод	Предикторы и объем выборки	Лучший результат
Рунова К.В., Юрин А.А.[26]	Классификация сердечно-сосудистых заболеваний с помощью инструментальных методов обработки информации на основе различных методов машинного обучения 2019	Метод главных компонент (PCA), анализ коррелированности переменных, классификационный анализ (Naive Bayes, Decision Tree, Random Forest, LDA)	Возраст, рост, пол, вес, систолическое АД, диастолическое АД, холестерин, глюкоза, курение, потребление алкоголя, физическая активность, наличие или отсутствие ССЗ. Объем выборки: 2000 пациентов	Random Forest (Accuracy: 72,55%)
Абдуалимов Т.П., Обрезан А.Г.[27]	Выявление поражения коронарных артерий при помощи алгоритмов глубокого обучения, 2021	Нейронная сеть, глубокое обучение	Клинические, лабораторные, инструментальные данные, ЭКГ-изображения. Объем выборки: 120 пациентов	Нейронная сеть (AUC: 0,74)

зультаты: точность RAC = 0,97, точность предсказания положительного исхода: для случая патологии RPR0 = 0,98, для случая отсутствия патологии RPR1 = 0,96, полнота SR0 = 0,96, для случая отсутствия патологии SR1 = 0,98; F1-score = 0,97, площадь под ROC-кривой AUC = 0,97. Таким образом, исследователи делают вывод, что применение нейронной сети позволяет с высокой точностью прогнозировать ХСН по результатам тензиометрии крови.

Цель исследования А.С. Пушкина и соавт. [8] заключалась в создании алгоритма стратификации риска развития ИМ на основе машинного обучения у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) при первичном обследовании. Согласно доступной информации, было проведено проспективное пилотное исследование на базе сердечно-сосудистого центра СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2». Всего были обследованы 307 пациентов с ОКС (169 мужчин и 138 женщин). Исследователи изучали разные характеристики нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов: размер клетки, поляризованного бокового рассеяния и др. В исследовании в качестве метода машинного обучения применен ансамблевый метод – бэггинг (bootstrap aggregating). Ансамбль, состоящий из 6 нейронных сетей, продемонстрировал лучший результат (площадь под ROC-кривой = 0,77) на тестовой выборке.

Медицинская информационная система (МИС) с элементами поддержки принятия решений в кардиологии, основанная на методе машинного обучения, разработанная коллективом из Воронежского государственного университета [16], имеет в своем составе «модуль искусственного интеллекта», позволяющий, согласно представленным текущим показателям, рассчитать риск возникновения атеросклероза у пациента и риск ИМ. Для реализации расчета риска были построены соответствующие модели.

• Модель расчета риска развития ИМ [28]. Для анализа использовались обезличенные данные обо всех пациентах, поступивших в стационар больницы Воронежской области в 2015–2017 гг. с диагнозом: ИМ и выявленные случаи смерти (11 326 пациентов и 1 947 летальных исходов). Исследовались 15 признаков: пол, возраст, повторный ИМ, наличие СД, ХОБЛ, проходил ли пациент тромболитическую терапию и т. д. Для построения модели использовался метод машинного обучения – повышение градиента. Наилучшие результаты показала модель, построенная на основе метода балансировки TomekLinks

undersampling. Результатом работы модели является вероятностное значение риска смертности пациента от ИМ в течение 21 дня после перенесенного ИМ. Площадь под ROC-кривой предлагаемой модели составила 0,858.

• Модель расчета риска развития атеросклероза. Для анализа использовались обезличенные данные пациентов, предоставленные Воронежским кардиологическим диспансером. Количество обследуемых пациентов составило 522 (группа здоровых (8%) и группа с выявленным атеросклерозом (92%)) [29]. Основными маркерами атеросклероза были выбраны ArmsIndex – разница давления между правой и левой рукой; LegsIndex – разница давления между правой и левой ногами; и лодыжечно-плечевой индекс. Для построения модели было использовано 28 атрибутов из группы антропометрических, гемодинамических, лабораторных, социолого-демографических, клинических. В этом исследовании были применены следующие методы: случайный лес, классификатор дополнительных деревьев, повышение градиента и балансировка. Наибольшую AUC для пациентов с разницей давления между правой и левой рукой показал классификатор дополнительных деревьев (0,73), для пациентов с разницей давления между правой и левой ногами метод балансировки (0,71), для пациентов с измененным лодыжечно-плечевым индексом – также метод балансировки (0,89).

По мнению авторов, разработанная система представляет собой многофункциональный инструмент с возможностью дистанционного мониторинга показателей состояния здоровья пациента и онлайн-диагностики.

А.В. Макарихин и соавт. описывают разработку прогностической модели [20]. Ими была сформирована выборка из данных 7 557 пациентов, накопленных в медицинской информационной системе Тюменской области. Авторы построили модель классификации с применением градиентного бустинга над решающими деревьями на базе свободно распространяемой библиотеки CatBoost. Для построенной модели оценивали точность (0,87), чувствительность (0,81), специфичность (0,81) и F1-меру (0,83).

И.А. Мишкин и А.А. Сахаров разработали алгоритмы оценки сердечно-сосудистого риска на основе алгоритмов машинного обучения – градиентного бустинга и случайного леса (Random forest) с целью совершенствования моделей прогноза хронических ССЗ [21]. В исследовании было включено 800 записей медицинских карт амбулаторных и стационарных больных, собранных на

базах МКЦ ТулГУ и ГУЗ «ТГК БСМП им. Ваныкина» за период 2019–2020 гг. В первую группу вошли 208 пациентов, не имеющих ССЗ, во вторую группу – 594 пациента с диагностированными ССЗ атеросклеротического генеза и их осложнениями с возможными коморбидными состояниями. Были проанализированы следующие предикторы: пол, возраст, ИМТ, ЧСС, показатели систолического АД, показатели диастолического АД, данные об отягощенной наследственности по ССЗ у близких родственников, статус курения, показатель общего холестерина плазмы крови, показатели глюкозы плазмы крови. Для задачи бинарной классификации использовались градиентный бустинг (Gradient Boosting), основанный на ансамблировании моделей, из библиотеки Xgboost, а также случайный лес (Random forest) из библиотеки Sklearn, основанный на ансамблировании деревьев решений.

Наилучшие результаты показала модель, основанная на методе градиента бустинга, без учета общего холестерина крови и глюкозы (AUC = 0,851; F1-score = 0,9, среднеквадратичная ошибка составила 0,098, точность (precision) = 0,903; полнота (recall) = 0,903; специфичность составила 0,761). Из полученных результатов исследователи делают вывод, что градиентный бустинг в исследуемой популяции показал наилучший прогностический результат среди всех анализируемых методов прогноза ССЗ.

При анализе доступных работ в области машинного обучения можно выделить ряд исследований, прогнозирующих отдельно риск развития и/или утяжеления АГ. Е.В. Белозерова и соавт. описали прогнозирование развития АГ с использованием моделей машинного обучения в подсистеме дистанционного кардиомониторинга [9]. В исследование были включены данные 395 пациентов Воронежской городской клинической поликлиники № 1 в период с февраля по август 2020 г. У пациентов были описаны такие характеристики, как пол, возраст, окружность талии и бедер, курение алкоголь, прием фруктов/овощей и т. д. При разработке математических моделей прогнозирования развития АГ использовались методы построения логистической регрессии и методы формирования деревьев решений. Точность модели логистической регрессии составила 96%, а точность модели деревьев решений – 92,4%. Построенное дерево решений содержит ветви глубиной до 15 уровней с привлечением комбинации предикторов.

Авторская группа из НИИ КПССЗ (Кемерово) опубликовала работу по нейросетевым подходам к разработке прогностического модуля для оценки вероятности неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода в общей популяции [10]. В данной работе использован массив данных 1 525 субъектов, полученный в результате международного многоцентрового проспективного исследования PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology Study). Исследователи прогнозировали развитие АГ. У пациентов, участвующих в исследовании, учитывались следующие характеристики: пол, возраст, место проживания, сопутствующие заболевания, курение, прием лекарств, физиологические и биохимические параметры. В качестве машинного обучения была применена автоматизированная генерация нейронных сетей с использованием встроенного в программу STATISTICA скринингового модуля Automated Neural Networks (SANN) (с архитектурой многослойного перцептрона). Точность полученной нейронной сети в виртуальной диагностике АГ составила 84,5%, площадь

под ROC-кривой – 0,88 с приблизительно равными чувствительностью (83,6%) и специфичностью (85,3%).

Группой под руководством Б.И. Гельцера и К.И. Шагельдяна разработан целый ряд моделей для прогнозирования исходов у больных с ССЗ [12]. Так, например, авторы разработали модели прогнозирования рисков поражения органов-мишеней при различных фенотипах «маскированной» АГ (МАГ) на основе методов машинного обучения. В исследование были включены данные 284 пациентов (ретроспективное исследование историй болезней) в возрасте от 18 до 55 лет, находившихся на стационарном обследовании и лечении в ФГКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь» МО РФ в 2015–2018 гг.

У пациентов оценивались АД, отдельно систолическое АД, диастолическое АД, их вариабельность, учитывались возраст, относительный индекс массы миокарда левого желудочка и т. д. Были разработаны прогностические модели на основе методов случайный лес и искусственные нейронные сети. Для оценки точности моделей авторы использовали среднюю относительную ошибку аппроксимации (СООА), при уровне которой более 15% модели исключались из дальнейшего анализа, и множественный коэффициент детерминации. При использовании метода случайный лес множественный коэффициент детерминации составил от 0,53 до 0,76, а метода НС – от 0,21 до 0,42.

В.А. Невзорова и соавт. рассмотрели прогнозирование исходов и рисков ССЗ у пациентов с АГ [23]. В исследование были включены данные 2 800 человек, из них завершили программу обследования к 2019 г. 2 131 человек (76,1%). У пациентов оценивали следующие факторы риска: избыточная масса тела с вычислением ИМТ по формуле Кетле, окружность талии, уровни АД и пульсового давления, ЧСС, факт курения, гиподинамия; отягощение наследственности, лабораторные данные. При создании модели была построена и обучена нейронная сеть по алгоритму Adam (adaptive moment estimation, адаптивный момент оценки) с вычислением адаптивной скорости обучения для каждого параметра. Согласно опубликованным данным, чувствительность модели составила 97,9%.

Исследования, использующие системы, основанные на знаниях

Представление знаний и разработка систем, основанных на знаниях (knowledge-based systems), имеют большую историю, начало которой восходит к 70-м годам XX в. Рассмотрим некоторые системы последнего периода, связанные с проблемами предупреждения и развития болезней. Более полный список рассмотренных работ представлен в таблице 2.

В работах В.В. Грибовой и соавт. описаны разработки онтологий и семантические модели для медицины и демонстрация их на примере оценки рисков и прогноза ССЗ [30]. Для создания базы знаний авторы предлагают использовать семантические сети. Модель содержит информацию о заболевании/патологическом состоянии, риске болезни, авторе методики, исходных данных, условиях применимости, способе определения риска. К элементам модели также относятся факторы (пол, возраст пациента, заболевание и др.), признаки (лабораторные и инструментальные исследования), события (операции, контакты с пациентами и др.), прогноз. Для оценки риска осложнений используется специальный калькулятор, по-

Таблица 2. Характеристики работ, основанные на методах представления знаний
Table 2. Work characteristics based on knowledge representation methods

Автор	Название	Цель	Метод	Предикторы
Воробьев А.П., Воробьев П.А., Опарин И.С., Воробьев М.П.[32]	Выявление хронических неинфекционных заболеваний у пожилых больных с применением системы искусственного интеллекта MEDICASE, 2023	Цель исследования. Оценка эффективности системы выявления хронических неинфекционных заболеваний у пожилых пациентов с применением телемедицинских технологий	Телемедицинская система MeDiCase Алгоритм опроса представляет собой древо решений	Артериальное давление, уровень глюкозы, температура тела, насыщение кислородом, ЧСС
Грибова В.В., Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И. и др. [33]	Гибридная технология оценки рисков и прогнозирования в кардиологии, 2022	Целью работы является разработка технологии гибридного искусственного интеллекта, объединяющего различные методы и подходы представления и использование знаний в явном (на основе онтологической модели знаний) и неявном виде (модели машинного обучения) для оценки и прогноза индивидуальных рисков развития сердечно-сосудистых событий	Облачная платформа IACPaaS, онтологический подход, многофакторная логистическая регрессия, искусственные нейронные сети	Возраст, пол, вес, рост, ИМТ, АД, ЧСС, уровень глюкозы, холестерин, курение, сопутствующие заболевания
Грибова В.В., Петряева М.В., Шалфеева Е.А.[34]	Облачный сервис поддержки принятия решений в кардиологии на основе формализованных знаний, 2020	Статья представляет сервис поддержки принятия диагностических решений в кардиологии. Описаны общие принципы разработки и концептуальная архитектура интеллектуального сервиса, его информационные и программные компоненты. Представлены возможности проведения диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний сердца на медицинском портале облачной платформы IACPaaS	Облачная платформа IACPaaS, онтологический подход, семантическая сеть	Симптомы, лабораторные данные, инструментальные исследования, медицинские документы
Грибова В.В., Окунь Д.Б., Шалфеева Е.А.[30]	Семантические модели для оценки влияния комплекса факторов на развитие заболеваний, 2021	Целью данной работы является описание новой семантической модели и демонстрация её на примере оценки рисков и прогноза ССЗ	Семантическая модель, облачная платформа IACPaaS, онтологический подход	Симптомы, лабораторные данные, инструментальные исследования, медицинские документы
Григорьев О.Г., Кобринский Б.А., Благосклонов Н.А., Гинзбург Б.Г.[31]	Рекомендательная интеллектуальная система для управления рисками хронических заболеваний, 2023	Цель настоящего исследования – оценка персональных уровней риска развития хронических неинфекционных заболеваний (артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, инсульт и депрессия) интеллектуальной РС для выдачи индивидуальных рекомендаций в отношении воздействия на управляемые факторы риска	Неоднородная семантическая сеть, алгоритм аргументационных рассуждений	Анкеты-опросники, данные из электронных медицинских карт, данные мобильных устройств
Ковелькова М.Н [35].	Интеллектуальная система для мониторинга риска артериальной гипертензии, 2022	Целью исследования являлось выявление и последующий мониторинг факторов риска развития артериальной гипертензии с формированием персональных рекомендаций по здоровьесбережению на основе использования проблемно ориентированной интеллектуальной системы	Извлечение знаний, концептуальные карты, семантическая сеть	Демографические характеристики, факторы образа жизни, лабораторные данные
Петряева М.В. [36]	Семантическое представление базы знаний о заболеваниях для сервиса поддержки принятия решений в кардиологии, 2022	Цель работы: сформировать базу знаний заболеваний сердечно-сосудистой системы для возможности диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний сердца, используя облачный сервис поддержки принятия для кардиологии	Семантическая модель, облачная платформа IACPaaS	Данные из различных источников

звонящий задавать вес (баллы) для отдельных признаков. По мнению авторов, семантические модели позволяют формировать разные типы знаний и интегрировать их в систему поддержки решения задач прогноза, оценки состояния и рисков неблагоприятных процессов.

Б.А. Кобринский и соавт. разработали интеллектуальную рекомендательную систему здоровьесбережения ИИ-ГИППОКРАТ. Цель исследования заключалась в оценке персональных уровней риска развития хронических неинфекционных заболеваний (АГ, ИМ, инсульт и депрессия) в интеллектуальной рекомендательной системе для выдачи персональных рекомендаций в отношении воздействия на управляемые факторы риска [31].

База знаний интеллектуальной рекомендательной системы реализована на основе неоднородной семантической сети. Решатель использует алгоритм аргументационных рассуждений, который позволяет подтвердить или отвергнуть гипотезу и уменьшить множество генерируемых гипотез. При построении модели учитывалось 267 факторов риска, которые включали как управляемые

факторы риска (масса, обхват талии, курение и др.), так и условно управляемые (поддающиеся медикаментозному контролю заболевания – СД и т. п.) и неуправляемые (на которые невозможно воздействовать, например, возраст и пол).

В исследовании были использованы анкетные данные 115 человек обоих полов (41 женщина и 74 мужчины) в возрасте от 20 до 91 года. Выборка была получена методом сплошного отбора. Сбор данных для апробации осуществлялся в период с 01.03.2022 по 30.09.2022 г. включительно путем проведения открытого деперсонифицированного анкетирования на сайте <https://ai-hippocrates.ru/>.

Построенная модель предоставляет пользователю и наблюдающему его врачу оценки рисков развития АГ, ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения и депрессии с учетом вклада каждого фактора риска [37]. На реальных данных системы ИИ-ГИППОКРАТ показана возможность оценки персональных уровней риска этих хронических заболеваний у лиц разного возраста на ос-

нове данных анкет-опросников даже при неполном их заполнении.

Обсуждение

Проанализировав полученные результаты в выбранных работах, можно отметить, что использование методов ИИ для прогнозирования риска развития ССЗ продемонстрировало целесообразность и эффективность их применения.

Чаще всего применяются методы машинного обучения в сравнении с методами, основанными на знаниях (экспертными системами), 22 статьи и 7 статей соответственно.

Анализируя использованные методы машинного обучения, можно отметить, что первые 5 мест среди применяемых в России методов занимают нейронные сети, регрессия, дерево решений, бустинг и случайный лес (рис. 2). Среди моделей представления знаний наиболее распространенными оказались онтология и семантические сети, которые часто применяются для структурирования и анализа сложных данных в различных областях знаний. Такое распределение отражает общемировые тенденции в области использования ИИ в медицине. Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки, что обуславливает их выбор для решения конкретных задач. Однако в разных работах применяется разное количество исходных данных и разные объемы контрольных выборок, что не позволяет однозначно трактовать сравниваемые исследования.

Авторские группы, имеющие доступ к электронным

медицинским картам, смогли получить для исследования большие объемы деперсонифицированных данных (до 7,5 тыс. пациентов), что могло повлиять на качество полученных результатов. По мнению А.В. Гусева и соавт., точность моделей постепенно улучшается с увеличением размера выборки, что указывает на свойство насыщения моделей по мере роста данных для обучения [38].

Следует также обратить внимание на необходимость валидации и верификации предлагаемых решений на данных из других выборок, в том числе получаемых из других медицинских организаций.

Практически все исследователи в своих работах оценивали созданную модель на тестовой выборке и рассматривали численные метрики (преимущественно для моделей, основанных на методах машинного обучения): ассигасу (точность измерения), precision (точность средства измерения), полнота (recall), specificity (специфичность), sensitivity (чувствительность), AUC (площадь под ROC-кривой), F-measure (F-мера). Однако в разных работах использовались разные метрики (рис. 3), что затрудняет сравнение созданных моделей между собой.

Чаще всего авторы оценивали качество полученных моделей с помощью расчета площади под ROC-кривой и в большинстве случаев она была выше 0,8. Такой выбор исследователей можно объяснить тем, что площадь под ROC-кривой (AUC-ROC) учитывает все возможные пороги классификации, давая более полную картину производительности модели. Эта метрика хорошо работает даже тогда, когда классы в наборе данных не сбалансированы, и, как следствие, особенно ценится в ситуациях, где кри-



Рис. 2. Методы машинного обучения, используемые при построении моделей
 Fig. 2. Machine learning techniques used in model building



Рис. 3. Численные метрики, используемые при оценке качества моделей
Fig. 3. Calculated metrics used in assessment of the models quality

точно точно оценивать вероятность правильной или неправильной классификации, например, в медицине.

Представленные результаты показали хорошую прогностическую способность моделей, созданных разными методами, для выявления рисков при сердечно-сосудистой патологии.

Использование этих стандартных числовых метрик свидетельствует о том, что исследователи понимают важность тщательной оценки качества разработанных моделей машинного обучения на независимом тестовом наборе данных. Это критически важно для обеспечения надежности и точности моделей перед их внедрением в клиническую практику.

Заключение

ССЗ продолжают оставаться одними из самых часто встречающихся и угрожающих заболеваний в мире. В целях их предупреждения и борьбы с их последствиями постоянно разрабатываются новые методы для предсказания риска развития ССЗ и/или оценки рисков на разных этапах формирования патологии. В настоящее время в медицинских целях все чаще применяются различные методы и технологии ИИ. Современные интеллектуальные системы поддержки принятия решений могут быть интегрированы с электронными медицинскими картами, что отвечает магистральному пути цифровизации здравоохранения.

Анализ доступных работ по применению методов ИИ продемонстрировал возможности различных подходов в решении прогностических задач для социально значимых

ССЗ. Исследователи в своих работах используют различные методы машинного обучения, включая нейронные сети, регрессионный анализ, деревья решений, а также системы, основанные на знаниях. Многие разработанные модели показали высокую точность и эффективность в прогнозировании и диагностике ССЗ, что свидетельствует о значительном потенциале систем ИИ в улучшении качества медицинской помощи в этой области.

Для дальнейшего развития перспективным направлением является интеграция разработанных моделей в медицинские информационные системы и повседневную клиническую практику. Это может значительно помочь врачам при принятии решений, повысить точность диагностики и эффективность лечения.

В заключение стоит отметить, что широкое внедрение систем ИИ в кардиологии и других областях медицины может оказать значительное влияние на систему здравоохранения в целом. Потенциально это может привести к повышению эффективности диагностики (особенно на ранних этапах заболевания) и лечения, оптимизации использования ресурсов здравоохранения и, в конечном итоге, к улучшению качества жизни пациентов с ССЗ.

Благодарности

Авторы выражают особую благодарность доктору медицинских наук, профессору, заведующему отделом систем поддержки принятия клинических решений Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук Кобринскому Борису Аркадьевичу за оказанную помощь при написании настоящей статьи.

Литература / References

- Кобринский Б.А. Интеллектуальные рекомендательные системы для медицины: особенности и ограничения. Искусственный интеллект и принятие решений. 2022;3:51–62. Kobrinsky B.A. Intelligent Recommender Systems for Medicine: Peculiarities and Limitations. *Artificial intelligence and decision making*. 2022;3:51–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.14357/20718594220304>.
- Кобринский Б.А. Системы искусственного интеллекта в медицинской практике: состояние и перспективы. *Вестник Росздравнадзора*. 2020;3:37–43. Kobrinsky B.A. Artificial intelligence systems in medical practice: state and prospects. *Vestnik Roszdravnadzor*. 2020;3:37–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.35576/2070-7940-2020-3-37-43>.
- Acosta-García H., Ferrer-López I., Ruano-Ruiz J., Santos-Ramos B., Molina-López T. Computerized clinical decision support systems for prescribing in primary care: main characteristics and implementation impact – protocol of an evidence and gap map. *Syst. Rev*. 2022;11(1):283. <https://doi.org/10.1186/s13643-022-02161-6>.
- Alowais S.A., Alghamdi S.S., Alsuhebyan N., Alqahtani T., Alshaya A.I., Almohareb S.N. et al. Revolutionizing healthcare: the role of artificial intelligence in clinical practice. *BMC Med. Educ*. 2023;23:689. <https://doi.org/10.1186/s12909-023-04698-z>.
- Гусев А.В., Гаврилов Д.В., Корсаков И.Н., Серова Л.М., Новицкий Р.Э., Кузнецова Т.Ю. Перспективы использования методов машинного обучения для предсказания сердечно-сосудистых заболеваний. *Врач и информационные технологии*. 2019;3:41–47. Gusev A.V., Gavrilov D.V., Korsakov I.N., Serova L.M., Novitsky R.E., Kuznetsova T.Y. Prospects for the use of machine learning methods for predicting cardiovascular disease. *Medical doctor and IT*. 2019;3:41–47 (In Russ.). URL: [https://www.vit-j.ru/upload/iblock/14/f1/gfw1lvkrmwssdx-fjcm9c56pdx1h0460vit_2019_03_05.pdf\(07.08.2024\)](https://www.vit-j.ru/upload/iblock/14/f1/gfw1lvkrmwssdx-fjcm9c56pdx1h0460vit_2019_03_05.pdf(07.08.2024)).
- Гусев А.В., Корсаков И.Н., Гаврилов Д.В., Серова Л.М., Новицкий Р.Э., Кузнецова Т.Ю. и др. WEBIOMED. Модель прогнозирования развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение 10 лет. Gusev A.V., Korsakov I.N., Gavrilov D.V., Serova L.M., Novitsky R.E., Kuznetsova T.Yu. et al. WEBIOMED. Model for predicting the development of cardiovascular diseases within 10 years. URL: [https://webiomed.ru/media/predict_models_pdf_path/WML.CVD.FRS_Passport_GCJRncw.pdf\(08.08.2024\)](https://webiomed.ru/media/predict_models_pdf_path/WML.CVD.FRS_Passport_GCJRncw.pdf(08.08.2024)).
- Гаврилов Д.В., Серова Л.М., Корсаков И.Н., Гусев А.В., Новицкий Р.Э., Кузнецова Т.Ю. и др. Предсказание сердечно-сосудистых событий при помощи комплексной оценки факторов риска с использованием методов машинного обучения. *Врач*. 2020;31(5):41–46. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-05-08> Gavrilov D.V., Serova L.M., Korsakov I.N., Gusev A.V., Novitsky R.E., Kuznetsova T.Yu. et al. Cardiovascular diseases prediction by integrated risk factors assessment by means of machine learning. *Vrach*. 2020;31(5):41–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-05-08>
- Пушкин А.С., Шулькин Д., Борисова Л.В., Ахмедов Т.А., Рукавишников С.А. Алгоритм стратификации риска развития инфаркта миокарда у пациентов с острым коронарным при первичном обследовании. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020;65(6):394–400. Pushkin A.S., Shulkin D., Borisova L.V., Akhmedov T.A., Rukavishnikova S.A. Algorithm to stratify the risk of myocardial infarction in patients with acute coronary syndrome at primary examination. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020;65(6):394–400. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-6-394-400>
- Белозерова Е.В., Данилов А.В., Исаенкова Е.А., Калинина Л.Б., Манерова О.А., Усов Ю.И. Прогнозирование развития гипертонической болезни с использованием моделей машинного обучения в подсистеме дистанционного кардиомониторинга. *Менеджер здравоохранения*. 2022;2:76–84. <https://doi.org/10.21045/1811-0185-2022-2-76-84> Belozerova E.V., Danilov A.V., Isaenkova E.A., Kalinina L.B., Manerova O.A., Usov Y.I. Prediction of hypertensive disease development using machine learning models in the subsystem of remote cardiac monitoring. *Health Care Manager*. 2022;2:76–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.21045/1811-0185-2022-2-76-84>
- Богданов Л.А., Комосский Е.А., Воронкова В.В., Толстошеев Д.Е., Марценюк Г.В., Агиенко А.С. и др. Нейросетевые подходы к разработке прогностического модуля для оценки вероятности неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода в общей популяции. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(4):67–81. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-67-81> Bogdanov L.A., Komosky E.A., Voronkova V.V., Tolstosheev D.E., Marcenjuk G.V., Agienko A.S. et al. Neuron network approaches to the development of a prognostic module for the assessment of the probability of an unfavorable cardiovascular outcome in the general population. *Prototyping neural networks to evaluate the risk of adverse cardiovascular outcomes in the population*. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(4):67–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-67-81>
- Болодурин И.П., Назаров А.М., Кича Д.И., Забродина Л.С., Жигалов А.Ю. Разработка модели управления потоком пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями методами интеллектуального анализа данных. *Вестник ЮУрГУ. Серия «Компьютерные технологии, управление, радиоэлектроника»*. 2020;20(2):105–115. <https://doi.org/10.14529/ctcr200210> Bolodurina I.P., Nazarov A.M., Kicha D.I., Zabolodina L.S., Zhigalov A.Yu. Development of a Model for Control the Flow of Patients with Cardiovascular Diseases Using Data Mining Methods. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Computer Technologies, Automatic Control, Radio Electronics*. 2020;20(2):105–115. (In Russ.). <https://doi.org/10.14529/ctcr200210>
- Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Назаров Д.А., Ветрова О.О., Котельников В.Н., Карпов Р.С. Методы машинного обучения в оценке рисков поражения органов-мишеней при «маскированной» артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2020;60(5):107–114. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n883> Geltser B.I., Shakhgelyan K.I., Nazarov D.A., Vetrova O.O., Kotelnikov V.N., Karpov R.S. Machine learning methods in assessing the risks of target organ damage in masked hypertension. *Kardiologiya*. 2020;60(5):107–114. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n883>
- Никонорова М.Л., Алдохина Ю.А., Пичугин Ю.А. Применение методов Data Mining для диагностики артериальной гипертензии в прикладной среде Rapid Miner. *Региональная информатика (ПИ-2020)*. 2020;2:131–133. Nikonorova M.L., Aldokhina Yu.A., Pichugin Yu.A. Application of Data Mining Methods for the Diagnosis of Arterial Hypertension in Rapid Miner. *Regional Informatics (RI-2020)*. 2020;2:131–133. (In Russ.).
- Голухова Е.З., Керен М.А., Завалихина Т.В., Булаева Н.И., Акатов Д.С., Сигаев И.Ю. и др. Возможности методов машинного обучения в стратификации операционного риска у больных ишемической болезнью сердца, направляемых на коронарное шунтирование. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5211. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5211> Golukhova E.Z., Keren M.A., Zavalikhina T.V., Bulaeva N.I., Akatov D.S., Sigaev I.Yu. et al. Potential of machine learning methods in operational risk stratification in patients with coronary artery disease scheduled for coronary bypass surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5211. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5211>
- Горбаченко В.И., Потапов В.В., Зенин О.К., Милтых И.С., Грибков Д.Н. Нейросетевая модель для ранней диагностики хронической сердечной недостаточности. *Искусственный интеллект и принятие решений*. 2021;3:88–97. Gorbachenko V.I., Potapov V.V., Zenin O.K., Milytykh I.S., Gribkov D.N. Neural Network Model for Early Diagnosis of Chronic Heart Failure. *Artificial Intelligence and Decision Making*. 2021;3:88–97. (In Russ.). <https://doi.org/10.14357/20718594220309>
- Демченко М.В., Фирюлина М.А., Каширина И.Л. Разработка медицинской информационной системы с элементами поддержки принятия решений в кардиологии. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021;8(110):69–76. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.110.8.010> Demchenko M.V., Firyulina M.A., Kashirina I.L. Development of a health information system with decision support elements in cardiology. *International Research Journal*. 2021;8(110):69–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.110.8.010>
- Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю., Гаврилов Д.В., Гусев А.В. Верификация субклинического каротидного атеросклероза в рамках риск-стратификации при избыточном весе и ожирении: роль методов машинного обучения в формировании диагностического алгоритма. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2022,21(7):3222. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3222> Druzhilov M.A., Kuznetsova T.Yu., Gavrilov D.V., Gusev A.V. Verification of subclinical carotid atherosclerosis as part of risk stratification in overweight and obesity: the role of machine learning in the development of a diagnostic algorithm. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022,21(7):3222. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3222>
- Каширина И.Л., Фирюлина М.А., Бондаренко Ю.В., Десятиркова Е.Н., Ефимова О.Е., Чернык Л.В. Идентификация факторов риска смертности после инфаркта миокарда с использованием методов машинного обучения. *Сборник докладов*

- XXIV Международной конференции по мягким вычислениям и измерениям. 2021:316–320.
- Kashirina I.L., Firyulina M.A., Bondarenko Yu.V., Desyatirikova E.N., Efimova O.E., Chernenkaya L.V. Identification of risk factors for mortality after myocardial infarction using machine learning methods. *Proceedings of the XXIV International Conference on Soft Computing and Measurements*, 2021:316–320. (In Russ.).
19. Леонов Ю.А., Царева Г.В., Терехов М.В., Гришина В.В. Использование методов интеллектуального анализа данных для выявления ишемической болезни сердца. Системный анализ, управление и обработка информации Известия Тульского государственного университета. *Технические науки*. 2022;7:171–178. <https://doi.org/10.24412/2071-6168-2022-7-171-179>
- Leonov Yu.A., Tsareva G.V., Terekhov M.V., Grishina V.V. Application of Data Mining Methods for Identifying Coronary Heart Disease. System analysis, management and information processing Bulletin of Tula State University. *Technical Sciences*. 2022;7:171–178. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2071-6168-2022-7-171-179>
20. Макарихин А.В., Немков А.Г., Рейтблат О.М., Егоров Д.Б. Разработка прогностической модели наступления инфаркта миокарда на основе технологий машинного обучения. *Вестник новых медицинских технологий*. 2021;28(4):103–106. <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2021-4-103-106>
- Makarikhin A.V., Nemkov A.G., Reitblat O.M., Egorov D.B. Development of a predictive model of myocardial infarction based on machine learning technologies. *Journal of new medical technologies*. 2021;28(4):103–106. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2021-4-103-106>
21. Мишкин И.А., Сахаров А.А. Изучение использования алгоритмов машинного обучения в оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология*. 2021;60(7):15–24. <https://doi.org/10.14357/20718594220702>
- Mishkin I.A., Sakharov A.A. Study of the use of machine learning algorithms in assessing the risk of cardiovascular disease. *Cardiology*. 2021;60(7):15–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.14357/20718594220702>
22. Невзорова В.А., Бродская Т.А., Шахгельдян К.И., Гельцер Б.И., Костерин В.В., Присеко Л.Г. Методы машинного обучения в прогнозировании рисков 5-летней смертности (по данным исследования ЭССЕ-РФ в Приморском крае). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1): 34–42. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-2908>
- Nevzorova V.A., Brodskaya T.A., Shakhgelyan K.I., Geltser B.I., Kosterin V.V., Priseko L.G. Machine learning for predicting 5-year mortality risks: data from the ESSE-RF study in Primorsky Krai. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):2908. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-2908>
23. Невзорова В.А., Плехова Н.Г., Присеко Л.Г., Черненко И.Н., Богданов Д.Ю., Мокшина М.В. и др. Методы машинного обучения в прогнозировании исходов и рисков сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с артериальной гипертензией (по материалам ЭССЕ-РФ в Приморском крае). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):10–16. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3751>
- Nevzorova V.A., Plekhova N.G., Priseko L.G., Chernenko I.N., Bogdanov D.Y., Mokshina M.V. et al. Machine learning for predicting the outcomes and risks of cardiovascular diseases in patients with hypertension: results of ESSE-RF in the Primorsky Krai. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):10–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3751>
24. Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Кутихин А.Г., Фролов А.В. Машинное обучение в задаче прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов после коронарного шунтирования. Клиническая и экспериментальная хирургия. *Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2023,11(3):16–28. <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-16-28>
- Ovcharenko E.A., Klyshnikov K.Yu., Kutikhin A.G., Frolov A.V. Machine learning in the problem of adverse cardiovascular events prognosis in patients after coronary artery bypass surgery. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2023,11(3):16–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-16-28>
25. Плехова Н.Г., Невзорова В.А., Черненко И.Н., Присеко Л.Г., Степанюгина А.К. Прогнозирование исходов и рисков сердечно-сосудистых заболеваний с применением машинного обучения. *Сборник XXIV Международной конференции по мягким вычислениям и измерениям*. 2020:305–309. EDN: PINICI
- Plekhova N.G., Nevzorova V.A., Chernenko I.N., Priseko L.G., Stepanyugina A.K. Predicting the outcomes and risks of cardiovascular diseases using machine learning. *Proceedings of the XXIV International Conference on Soft Computing and Measurements*. 2020:305–309. (In Russ.). EDN: PINICI
26. Рунова К.В., Юрин А.А. Классификация сердечно-сосудистых заболеваний с помощью инструментальных методов обработки информации на основе различных методов машинного обучения. *Colloquium-journal*. 2019;13-3(37):115–120.
- Runova K.V., Yurin A.A. Classification of cardiovascular diseases using instrumental information processing methods based on various machine learning methods. *Colloquium-journal*. 2019;13-3(37):115–120. (In Russ.).
27. Абдуалимов Т.П., Обрезан А.Г. Выявление поражения коронарных артерий при помощи алгоритмов глубокого обучения. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2021,9(2):9–13. <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2021-9-2-9-13>
- Abdualimov T.P., Obrezan A.G. Detection of coronary artery disease using deep learning algorithms. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2021,9(2):9–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2021-9-2-9-13>
28. Kashirina I., Firyulina M. Building models for predicting mortality after myocardial infarction in conditions of unbalanced classes, including the influence of weather conditions. *CEUR Workshop Proceedings*. 2020;2790:188–197. URL: <https://ceur-ws.org/Vol-2790/paper18.pdf> (07.08.2024).
29. Demchenko M.V., Kashirina I.L. The development of the atherosclerosis diagnostic models under conditions of unbalanced classes. *Journal of Physics Conference Series*. 2020;1479(1):012026. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1479/1/012026>
30. Грибова В.В., Окунь Д.Б., Шалфеева Е.А. Семантические модели для оценки влияния комплекса факторов на развитие заболеваний. *Онтология проектирования*. 2021;11(4):464–477. <https://doi.org/10.18287/2223-9537-2021-11-4-464-477>
- Gribova V.V., Okun D.B., Shalfeeva E.A. Semantic models for assessing the influence of complex factors on disease development. *Ontology of designing*. 2021;11(4):464–477. (In Russ.). <https://doi.org/10.18287/2223-9537-2021-11-4-464-477>
31. Григорьев О.Г., Кобринский Б.А., Благодислов Н.А., Гинзбург Б.Г. Рекомендательная интеллектуальная система для управления рисками хронических заболеваний. *Информационные технологии и вычислительные системы*. 2023;2:27–37. <https://doi.org/10.14357/20718632230203>
- Grigoriev O.G., Kobrinsky B.A., Blagosklonov N.A., Ginzburg B.G. Recommendation intelligent system for chronic disease risk management. *Information Technology and Computational Systems*. 2023;2:27–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.14357/20718632230203>
32. Воробьев А.П., Воробьев П.А., Опарин И.С., Воробьев М.П. Выявление хронических неинфекционных заболеваний у пожилых больных с применением системы искусственного интеллекта MED-ICASE. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2019;11–12:42–49. <https://doi.org/10.26347/1607-2502201911-12042-049>
- Vorobiev A.P., Vorobyov P.A., Oparin I.S., Vorobyev M.P. Identification of chronic non-communicable diseases in elderly patients using the MED-ICASE AI system. *Health Care Standardization Problems*. 2019;11–12:42–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.26347/1607-2502201911-12042-049>
33. Грибова В.В., Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Петряева М.В., Шалфеева Е.А., Костерин В.В. Гибридная технология оценки рисков и прогнозирования в кардиологии. *Врач и информационные технологии*. 2022,3:24–35. https://doi.org/10.25881/18110193_2022_3_24
- Gribova V.V., Geltser B.I., Shakhgelyan K.I., Petryaeva M.V., Shalfeeva E.A., Kosterin V.V. Hybrid technology of risk assessment and prognosis in cardiology. *Medical doctor and information technology*. 2022,3:24–35. (In Russ.). https://doi.org/10.25881/18110193_2022_3_24
34. Грибова В.В., Петряева М.В., Шалфеева Е.А. Облачный сервис поддержки принятия решений в кардиологии на основе формализованных знаний *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*, 2020, №35(4), 32–38. DOI: [10.29001/2073-8552-2020-35-4-32-38](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-32-38).
- Gribova V.V., Petryaeva M.V., Shalfeeva E.A. Cloud Decision Support Service in Cardiology Based on Formalized Knowledge *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2020; 35-4, 32-38. (In Russ.). DOI: [10.29001/2073-8552-2020-35-4-32-38](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-32-38)
35. Ковелькова М.Н. Интеллектуальная система для мониторинга риска артериальной гипертензии. *Вестник новых медицинских технологий*. 2020,27(4):92–97. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16720>
- Kovelkova M.N. Intelligent system for monitoring the risk of hypertension

- sion. *Journal of New Medical Technologies*. 2020;27(4):92–97. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16720>
36. Петряева М.В. Семантическое представление базы знаний о заболеваниях для сервиса поддержки принятия решений в кардиологии. *Материалы XIV международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (SAM 2020)*; под общ. ред. В.П. Колосова; Благовещенск, 2020:78–81. Petryaeva M.V. Semantic representation of the knowledge base about diseases for decision support service in cardiology. *Proceedings of the XIV International Scientific Conference 'System Analysis in Medicine' (SAM 2020)*, ed. by V.P.Kolosov; Blagoveshchensk, 2020:78–81. (In Russ.). https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5fe01d9be1fc59.34271723
37. Кобринский Б.А., Кадиков А.С., Полтавская М.Г., Благодосклонов Н.А., Ковелькова М.Н. Принципы функционирования интеллектуальной системы динамического контроля факторов риска и формирования рекомендаций по здоровьесбережению. *Профилактическая медицина*. 2019;22(5):78–84. <https://doi.org/10.17116/profmed20192205178>
38. Гусев А.В., Гаврилов Д.В., Новицкий Р.Э., Кузнецова Т.Ю., Бойцов С.А. Совершенствование возможностей оценки сердечно-сосудистого риска при помощи методов машинного обучения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4618. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4618>
- Gusev A. V., Gavrilov D. V., Novitsky R. E., Kuznetsova T. Yu., Boytsov S. A. Improvement of cardiovascular risk assessment using machine learning methods. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4618. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4618>

Информация о вкладе авторов

Ковелькова М.Н. предложила идею исследования, разработала дизайн исследования, осуществила поиск источников в базах данных «Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)» и «КиберЛенинка» с учетом ключевых слов и критериев, участвовала в создании итогового пула исследуемых работ.

Яковлева Е.Г. провела поиск источников в базе данных Google Scholar (Академия Гугл) и осуществила отбор научных работ по ключевым словам и критериям, участвовала в создании итогового пула исследуемых работ.

Ковелькова М.Н., Яковлева Е.Г. анализировали полученные результаты и давали им интерпретацию. Оба автора внесли существенный вклад в подготовку публикации, дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Ковелькова Маргарита Николаевна, старший преподаватель, кафедра медицинской кибернетики и информатики имени С.А. Гаспаряна, МБФ, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-7442-6819>.
E-mail: kovelkova_mn@rsmu.ru.

Яковлева Екатерина Геннадиевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра медицинской кибернетики и информатики имени С.А. Гаспаряна, МБФ, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия, <http://orcid.org/0009-0003-2114-7546>.
E-mail: k-iakov@mail.ru.

 **Ковелькова Маргарита Николаевна**,
[e-mail :kovelkova_mn@rsmu.ru](mailto:kovelkova_mn@rsmu.ru).

Поступила 31.05.2024;
рецензия получена 30.07.2024;
принята к публикации 04.12.2024.

Information on author contributions

Kovelkova M.N. proposed the idea of the research, developed the research design, searched for sources in the databases of Russian Science Citation Index (RSCI) and Cyberleninka taking into account keywords and criteria, participated in the creation of the final pool of researched.

Yakovleva E.G. searched for sources in the Google Scholar database (Google Academy) and selected scientific papers on keywords and criteria, participated in the creation of the final pool of papers studies.

Kovelkova M.N. and Yakovleva E.G. analyzed the obtained results and interpreted them.

Both authors contributed substantially to the preparation of the publication, gave final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Information about the authors

Margarita N. Kovelkova, Senior Lecturer, Department of Medical Cybernetics and Informatics S.A. Gasparyan, MBF, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-7442-6819>.
E-mail: kovelkova_mn@rsmu.ru.

Ekaterina G. Yakovleva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Medical Cybernetics and Informatics S.A. Gasparyan, MBF, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0009-0003-2114-7546>.
E-mail: k-iakov@mail.ru.

 **Margarita N. Kovelkova**, e-mail :kovelkova_mn@rsmu.ru.

Received 31.05.2024;
review received 30.07.2024;
accepted for publication 04.12.2024.

Возможности биоимпедансного анализа для диагностики компонентов остеосаркопенического ожирения

Д.П. Цыганкова, К.Е. Кривошапова, Е.Д. Баздырев, А.И. Кареева,
Г.В. Артамонова, О.Л. Барбараш

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Министерства здравоохранения Российской Федерации (НИИ КПССЗ Минздрава России),
650002, Российская Федерация, Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6

Аннотация

Обоснование. При физиологическом старении имеются все факторы, способствующие развитию ожирения, саркопении и остеопорозу за счет увеличения жировой массы, снижения мышечной массы и силы, а также снижения костной массы. Очевидно, что прямое воздействие остеосаркопенического ожирения (ОСО) представляет собой потенциальную угрозу общественному здоровью. Эффекты снижения мышечной и костной ткани в сочетании с влиянием ожирения вполне могут быть ассоциированы с худшими клиническими исходами, обусловленными каскадом метаболических нарушений, связанных с этими изменениями в составе тела.

Цель исследования: выявить распространенность и динамику компонентов ОСО за трехлетний период, оцененных с помощью биоимпедансного анализа.

Материал и методы. В базовое исследование были включены 1 124 женщины и 476 мужчин. Период наблюдения составлял 3 года с момента первого визита респондента. Медиана возраста обследованного населения соответствовала 56,0 (47,0; 63,0) годам. Лица старше 65 лет составляли 17,7% на базовом этапе обследования и 31,0% на проспективном. Для определения компонентов ОСО (доля жира, костная масса) использовался анализатор жировой массы BC-532 (Tanita Corporation, Токио, Япония). Мышечный компонент оценивался с помощью кистевой динамометрии, которая проводилась с использованием механического динамометра.

Результаты. ОСО (мышечная слабость + избыточное содержание жира в организме + недостаточная костная масса) на базовом этапе встречалось одинаково часто у мужчин и женщин старше 65 лет (2,2 и 1,4% соответственно, $p = 0,679$); моложе 65 лет – у 0% мужчин и у 0,5% женщин ($p = 0,607$). На проспективном этапе наблюдалось увеличение распространенности ОСО среди населения старше 65 лет за счет женской популяции (24,1 и 1,4% у женщин и мужчин соответственно, $p < 0,001$). Следует отметить, что среди лиц моложе 65 лет доля женщин с ОСО составляла 4,4%, в то время как среди мужчин по-прежнему не было выявлено данной патологии ($p < 0,001$). В целом распространенность данного мультифакториального синдрома на базовом этапе составляла 0,55% и увеличилась в 14,7 раза (до 8,1%, $p < 0,001$) во время проспективного этапа наблюдения.

Заключение. С помощью биоимпедансного анализа за изучаемый период времени было выявлено, что ОСО на базовом этапе встречалось одинаково часто у мужчин и женщин старше 65 лет (2,2 и 1,4% соответственно). На проспективном этапе наблюдалось увеличение распространенности ОСО среди населения старше 65 лет за счет женской популяции (24,1 и 1,4% у женщин и мужчин соответственно). Следует отметить, что среди лиц, моложе 65 лет доля женщин с ОСО составляла 4,4%, в то время как среди мужчин не было выявлено данной патологии за весь изучаемый период времени.

Ключевые слова:	остеосаркопеническое ожирение; пожилые; биоимпедансный анализ; состав тела; мышечная слабость; костная масса; содержание жира в организме.
Финансирование:	средства гранта «Патофизиологические особенности формирования остеосаркопенического ожирения при мультифокальном атеросклерозе как маркера биологического старения» № 22-15-00305.

Соответствие принципам этики:	Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ Минздрава России (протокол № 7 от 2015 г.). До включения в исследование пациенты подписывали информированное согласие установленной формы.
Для цитирования:	Цыганкова Д.П., Кривошапова К.Е., Баздырев Е.Д., Кареева А.И., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л. Возможности биоимпедансного анализа для диагностики компонентов остеосаркопенического ожирения. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(1):42–50. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-42-50 .

Potential of bioimpedance analysis for diagnostics of osteosarcopenic obesity components

Darya P. Tsygankova, Kristina E. Krivoshapova, Evgeniy D. Bazdyrev,
Anastasia I. Kareeva, Galina V. Artamonova, Olga L. Barbarash

Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases,
6, Boulevard named after Academician L.S. Barbarasha, Kemerovo, 650002, Russian Federation

Abstract

Rationale. Physiological aging has all the factors that contribute to the development of obesity, sarcopenia and osteoporosis through increased fat mass, decreased muscle mass and strength, and decreased bone mass. It is clear that the direct impact of osteosarcopenic obesity poses a potential threat to public health. The effects of muscle and bone loss, combined with the effects of obesity, may well be associated with worse clinical outcomes due to the cascade of metabolic abnormalities associated with these changes in body composition

Aim: To identify the prevalence and dynamics of the components of osteosarcopenic obesity over a three-year period assessed using bioimpedance analysis.

Methodology and research methods. The baseline study included 1124 women and 476 men. The follow-up period was 3 years from the date of the respondent's first visit. The median age of the study population was 56.0 (47.0; 63.0) years. Persons over 65 years old accounted for 17.7% at the baseline stage of the survey and 31.0% at the prospective stage. To determine the components of osteosarcopenic obesity (fat percentage, bone mass), a fat mass analyzer BC-532 (manufactured by Tanita Corporation, Tokyo, Japan) was used. The muscle component was assessed using hand dynamometry, which was performed using a mechanical dynamometer

Results. Osteosarcopenic obesity (OSA, muscle weakness + excess body fat + insufficient bone mass) at baseline was equally common in men and women over 65 years of age (2.2% and 1.4%, respectively, $p = 0.679$). Among persons under 65 years of age – 0.5% in women and 0% in men ($p = 0.607$). At the prospective stage, there was an increase in the prevalence of AOM among the population over 65 years of age, due to the female population (24.1% and 1.4% in women and men, respectively, $p < 0.001$). It should be noted that among people under 65 years of age, the proportion of women with AOM was 4.4%, while among men this pathology was still not detected ($p < 0.001$). Overall, the prevalence of this multifactorial syndrome at baseline was 0.55% and increased 14.7-fold (to 8.1%, $p < 0.001$) during the prospective follow-up phase.

Conclusion. Using bioimpedance analysis, over the studied period of time it was revealed that osteosarcopenic obesity at the baseline stage was equally common in men and women over 65 years of age (2.2% and 1.4%, respectively). At the prospective stage, there was an increase in the prevalence of AOM among the population over 65 years of age, due to the female population (24.1% and 1.4% in women and men, respectively). It should be noted that among people under 65 years of age, the proportion of women with AOM was 4.4%, while among men this pathology was not detected for the entire study period.

Keywords:	osteosarcopenic obesity; elderly; bioimpedance analysis; body composition; muscle weakness; bone mass; body fat content
Funding:	the study was supported by grant "Pathophysiological features of the formation of osteosarcopenic obesity in multifocal atherosclerosis as a marker of biological aging" No. 22-15-00305.
Compliance with ethical standards:	the study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases" (protocol No. 7 of 2015). Before inclusion in the study, patients signed an informed consent form.
For citation:	Tsygankova D.P., Krivoshapova K.E., Bazdyrev E.D., Kareeva A.I., Artamonova G.V., Barbarash O.L. Potential of bioimpedance analysis for diagnostics of osteosarcopenic obesity components. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(1):42–50. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-42-50 .

Введение

Последние десятилетия для мировой демографической ситуации стали характерными увеличение средней продолжительности жизни, закономерный рост доли лиц среднего и старшего возраста, а также снижение рождаемости [1]. Обращает на себя внимание тот факт, что доля населения 60 лет и старше увеличивается более быстрыми темпами, чем доля населения других возрастных групп. Например, в 2015 г. количество людей, состоящих в возрастной группе «60 лет и старше», составляло 913 млн (приблизительно 12,3% от общей численности всего населения мира), а в 2023 г. этот показатель достиг 1 млрд 144 млн (14,2% от общей численности всего населения мира) [1]. С каждым годом глобальный демографический дисбаланс усиливается. Согласно прогнозам экспертов, через 40 лет количество людей старше 60 лет превысит количество людей до 15 лет. Такие проявления глобального старения населения будут способствовать тому, что низкая рождаемость и увеличение продолжительности жизни во многих регионах будут вызывать сложности на рынке труда, проявляющиеся нехваткой трудовых ресурсов [1]. В конечном итоге все эти процессы приведут к существенной демографической нагрузке на общество, так как соотношение между его трудоспособными и нетрудоспособными членами изменится в сторону последних. Несомненно, это приведет к ухудшению экономической ситуации [1].

Сам по себе процесс старения характеризуется снижением компенсаторных возможностей организма. В настоящее время ученые проявляют значительный интерес к изменениям, происходящим в иммунной, сердечно-сосудистой, центральной нервной и эндокринной системах организма [1].

Концепция гериатрической науки предполагает, что старение является частью патофизиологии многих заболеваний [2]. Было высказано предположение, что мультиморбидность, часто наблюдаемая у пожилых людей, — это системное проявление поздней стадии старения, а не случайное совпадение несвязанных заболеваний [2]. В некоторых работах, анализирующих причины смертности среди населения, продемонстрировано, что успешное лечение и компенсация основных причин смерти (всех видов рака, сердечно-сосудистых заболеваний) статистически незначительно увеличивали продолжительность жизни. При этом при анализе населения с более высокой продолжительностью жизни было замечено отсроченное начало основных хронических заболеваний, что было связано с более благоприятными механизмами старения [2].

Известно, что даже при физиологическом старении имеются все факторы, способствующие развитию ожирения, саркопении и остеопорозу за счет увеличения жировой массы, снижения мышечной массы и силы, а также снижения костной массы [3]. Увеличение жировых отложений может проявляться в виде общего или висцерального ожирения или жира, инфильтрированного в кости и мышцы [4].

Мышечная сила обычно снижается с возрастом [5], однако скорость и степень снижения существенно зависят в том числе и от состава тела. Так, ожирение и более высокий процент жира в организме способствуют снижению физической функции [6]. В то же время имеются данные о том, что адекватная масса скелетных мышц

может нивелировать влияние ожирения на физическую функцию [6].

Зачастую пожилые люди могут иметь нормальный вес и индекс массы тела; в то же время у них отмечается значительное истощение как мышечной силы, так и мышечной массы. У этих людей также может наблюдаться снижение минеральной плотности костной ткани, которое невозможно обнаружить только при оценке массы тела [7]. Заметное увеличение висцеральной жировой ткани может происходить независимо от изменений общей массы тела. Фактически лица с ожирением одновременно могут иметь сниженную мышечную массу и силу (остеосаркопеническое ожирение (ОСО)) [7]. Очевидно, что распространение в популяции частоты ОСО представляет собой потенциальную угрозу общественному здоровью. Изменения мышечной и костной ткани в сочетании с ожирением могут быть ассоциированы с худшими клиническими исходами, обусловленными каскадом метаболических нарушений, связанных с этими изменениями в составе тела [7, 8]. ОСО имеет двустороннюю связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Саркопения и ожирение провоцируют усиление хронического системного воспаления и резистентности к инсулину, которые тесно связаны с неблагоприятными метаболическими эффектами и приводят к развитию артериальной гипертензии, дислипидемии и гипергликемии, предрасполагающими к серьезным сердечно-сосудистым катастрофам. С другой стороны, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями наблюдается хроническое воспаление и снижение физической активности, что способствует быстрой потере мышечной массы и началу саркопении [8].

По мнению ряда ученых, большинство критериев диагностики и инструментов для верификации ОСО больше подходят для научных исследований, чем для широкой клинической практики [9].

Кроме того, в большинстве исследований, изучающих состав тела с нарушением физической функции, в основном использовалась денситометрия, которая является «золотым стандартом» анализа состава тела на молекулярном уровне, обеспечивающим количественную оценку жировой и мышечной массы, содержания минеральных веществ в костях на уровне всего тела [9]. Это полезно при планировании лечения, оценке энергозатрат в состоянии покоя и при последующем наблюдении, поскольку позволяет с высокой точностью количественно оценить изменения в костно-мышечно-жировом статусе [9]. Благодаря преимуществам денситометрии в плане точности, простоты, доступности, низкой стоимости и низкого радиационного воздействия, его роль в диагностике саркопении трудно переоценить. Однако данный метод диагностики слишком дорог, требует много времени для рутинного скрининга в клинических условиях [9]. Биоимпедансный анализ, напротив, является неинвазивной, портативной, относительно недорогой и быстрой альтернативой денситометрии для измерения состава тела, может использоваться в клинических целях для скрининга. Использование биоимпедансометрии может быть подходящей заменой денситометрии для выявления тенденций изменения мышечной массы в клинической практике, принимая во внимание его осуществимость [9].

Цель исследования: выявить распространенность и динамику компонентов ОСО за трехлетний период, оцененных с помощью биоимпедансного анализа.

Материал и методы

Базой для выполнения настоящего исследования послужили данные выборочного исследования респондентов в возрасте 35–70 лет за период с 2015 по 2020 гг., постоянно проживающих на территории г. Кемерово и Кемеровского района. Для формирования выборки использовалась систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений. Случайный отбор адресов домохозяйств был выполнен с помощью компьютерной программы, обладающей функцией генератора случайных чисел с использованием программы Excel. Через 3 года после первого визита с респондентами связывались с помощью телефонного звонка, их приглашали для повторного обследования и анкетирования.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации, с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-

но-сосудистых заболеваний» (протокол № 7 от 2015 г.). До включения в исследование пациенты подписывали информированное согласие установленной формы. Репрезентативность выборки обеспечивалась случайным отбором в 3 последовательных этапа по методу Киша.

В базовое исследование были включены 1 124 женщины и 476 мужчин. Период наблюдения составлял 3 года с момента первого визита респондента (базовое исследование). Медиана возраста обследованного населения составляла 56,0 (47,0; 63,0) лет. Лица старше 65 лет составляли 17,7% на базовом этапе обследования, 31,0% – на проспективном.

В процессе приглашения участников через 3 года (проспективный этап) отклик составил 84,1%. При этом 731 человек очно посетили центр и прошли всю запланированную программу обследований, 44 включенных в исследование умерли, 32 респондента переехали, 157 человек отказались от дальнейшего участия в исследовании.

Для определения компонентов ОСО (доля жира, костная масса) использовался анализатор жировой массы BC-532 (Tanita Corporation, Токио, Япония). Референсные значения данных показателей представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1. Референсные значения костной массы по данным биоимпедансного анализа

Table 1. Reference values for bone mass according to bioimpedance analysis

Пол	Масса тела, кг	Костная масса, кг
	менее 50	2
Женщины	50–75	2,5
	выше 75	3
Мужчины	менее 65	2
	65–95	2,5
	выше 95	3

Таблица 2. Референсные значения содержания жира в организме по данным биоимпедансного анализа

Table 2. Reference values for body fat content according to bioimpedance analysis

Возрастная группа	Содержание жира в организме, %				
	Пол	Недостаточное	Здоровое	Повышенное	Избыточное
20–39 лет	Женщины	0–21	22–32	33–38	38–45
	Мужчины	0–9	9–20	20–35	25–45
40–59 лет	Женщины	0–23	23–35	36–40	40–50
	Мужчины	0–11	11–22	23–27	27–45
60–99 лет	Женщины	0–24	24–37	37–42	43–50
	Мужчины	0–12	13–23	23–30	30–45

Мышечный компонент оценивался с помощью кистевой динамометрии, которая проводилась с использованием механического динамометра. Для получения более точных результатов трехкратно измерялась сила сжатия на правой и левой кисти; время отдыха между подходами составляло не менее 30 с. Для оценки результатов использовалось максимальное значение. Критерии низкой силы сжатия определялись в зависимости от пола и индекса массы тела в соответствии с клиническими рекомендациями «Старческая астенция», разработанными в 2020 г. Общероссийской общественной организацией «Российская ассоциация геронтологов и гериатров»¹.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета программ STATISTICA 6.0 от 31.03.2010 № AXXR003E608729FAN10.

Количественные показатели представлены медианой (Me) и межквартильным интервалом (Q1; Q3), категориальные показатели описаны относительными (в %) частотами.

Сравнение категориальных показателей в независимых группах осуществлялось с помощью χ^2 -критерия Пирсона, в динамике – по критерию Мак-Немара. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

¹ Старческая астенция: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. М.: 2020:88.

Результаты

Несмотря на постоянно растущую проблему распространенности ожирения, на базовом этапе обследования были выявлены лица, имеющие недостаточное содержание жира в организме: среди населения до 65 лет – 3,2 и 0,7% у мужчин и женщин соответственно, $p = 0,050$, среди респондентов старше 65 лет – у 0,7 и 0% соответственно, $p = 0,538$ (табл. 3). На проспективном этапе среди респондентов моложе 65 лет недостаточное содержание жира в организме было выявлено у 1,9% женщин и 0,5% мужчин ($p = 0,256$), а среди лиц старше 65 лет – у 0,4 и 1,2% соответственно ($p = 0,974$).

Было установлено, что за изучаемый период времени доля женщин до 65 лет, имеющих повышенное содержание жира в организме, уменьшилась на 7,2% ($p = 0,006$; см. табл. 3) Доля женщин, имеющих избыточное содержание жира в организме, увеличилась на 7,3% ($p = 0,015$).

В то же время доля женщин старше 65 лет, имеющих здоровое содержание жира в организме, уменьшилась на 10,0% ($p = 0,017$). Доля лиц, имеющих избыточное содержание жира в организме, увеличилась на 12,3% ($p = 0,017$). Также на проспективном этапе было определено, что доля лиц женского пола моложе 65 лет, имеющих здоровое содержание жира в организме, была на 15,2% больше, чем лиц старше 65 лет ($p < 0,001$), а имеющих повышенное содержание жира в организме – на 8,9% меньше ($p = 0,007$).

Среди мужчин статистически значимые различия определялись только среди лиц моложе 65 лет. Так, на 9,1% уменьшилась доля лиц, имеющих здоровое содержание жира в организме ($p = 0,017$). Доля лиц, имеющих повышенное содержание жира в организме, увеличилась на 11,3% ($p = 0,013$).

Таблица 3. Динамика показателей процентного содержания жира в организме на базовом и проспективном этапах исследования (в %)
Table 3. Dynamics of body fat percentage indicators at the basic and prospective stages of the study (in %)

Половозрастные группы	Содержание жира в организме, %											
	Недостаточное			Здоровое			Повышенное			Избыточное		
	Б	П	p	Б	П	p	Б	П	p	Б	П	p
Женщины до 65 лет	3,2	1,9	0,270	31,2	32,4	0,686	27,6	20,4	0,006	38,0	45,3	0,015
Женщины старше 65 лет	0,7	0,4	0,755	27,2	17,2	0,017	31,3	29,3	0,674	40,8	53,1	0,017
p	0,158	0,173	–	0,391	< 0,001	–	0,847	0,007	–	0,525	0,043	–
Мужчины до 65 лет	0,7	0,5	0,838	26,8	17,7	0,017	29,8	27,9	0,651	42,6	53,9	0,013
Мужчины старше 65 лет	0	1,2	0,773	21,7	16,0	0,424	32,6	37,0	0,616	45,6	45,7	0,998
p	0,671	0,940	–	0,466	0,741	–	0,699	0,128	–	0,703	0,204	–

Примечание: Б – базовый этап исследования, П – проспективный этап исследования.

При изучении частоты выявления недостаточной костной массы в организме было установлено, что дефицит встречался значительно чаще у женщин, чем у мужчин вне зависимости от возраста (табл. 4). Так, не было за-

фиксировано статистически значимых различий между женщинами до 65 лет и старше ни на базовом, ни на проспективном этапах.

Таблица 4. Динамика частоты выявления недостаточной костной массы в организме на базовом и проспективном этапах исследования (в %)
Table 4. Dynamics of the frequency of detection of insufficient bone mass in the body at the basic and prospective stages of the study (in %)

Половозрастные группы	Недостаточное		p
	Базовый этап	Проспективный этап	
Женщины до 65 лет	95,7	96,1	0,741
Женщины старше 65 лет	98,0	96,1	0,302
p	0,197	1,0	–
Мужчины до 65 лет	1,8	1,9	0,969
Мужчины старше 65 лет	4,3	6,2	0,654
p	0,283	0,157	–

Было выявлено, что за изучаемый период времени среди женщин до 65 лет в 11,4 раза увеличилась частота выявления сниженной мышечной силы ($p < 0,0001$; табл. 5), а среди женщин старше 65 лет – в 18,5 раза ($p < 0,0001$). Кроме того, во время проведения проспективного этапа исследования была установлена статистически значимая разница между лицами женского пола разных возрастных групп: выявление сниженной мышечной силы в 2,8 раза чаще регистрировалось в более

старшем возрасте ($p < 0,0001$). Аналогичная ситуация наблюдалась и среди мужчин: у лиц старше 65 лет на проспективном этапе исследования в 3,5 раза чаще наблюдалось данное состояние ($p = 0,030$).

ОСО (мышечная слабость + избыточное содержание жира в организме + недостаточная костная масса) на базовом этапе встречалось одинаково часто у мужчин и женщин старше 65 лет (2,2 и 1,4% соответственно, $p = 0,679$); среди лиц моложе 65 лет – в 0,5% случаев

Таблица 5. Динамика частоты выявления сниженной мышечной силы в организме на базовом и проспективном этапах исследования (в %)**Table 5.** Dynamics of the frequency of detection of reduced muscle strength in the body at the basic and prospective stages of the study (in %)

Половозрастные группы	Недостаточное		<i>p</i>
	Базовый этап	Проспективный этап	
Женщины до 65 лет	0,8	9,1	< 0,0001
Женщины старше 65 лет	1,4	25,9	< 0,0001
<i>p</i>	0,520	< 0,0001	–
Мужчины до 65 лет	1,1	2,8	0,161
Мужчины старше 65 лет	4,3	9,8	0,320
<i>p</i>	0,103	0,030	–

у женщин и в 0% у мужчин ($p = 0,607$). На проспективном этапе наблюдалось увеличение распространенности ОСО среди населения старше 65 лет за счет женской популяции (24,1 и 1,4% у женщин и мужчин соответственно, $p < 0,001$; рис. 1). Следует отметить, что среди лиц моложе 65 лет доля женщин с ОСО составляла 4,4%, в то время как среди мужчин по-прежнему не было выявлено данной патологии ($p < 0,001$). В целом распространенность данного мультифакториального синдрома на базовом этапе составляла 0,55% и увеличилась в 14,7

раза (до 8,1%, $p < 0,001$) во время проспективного этапа наблюдения.

Обсуждение

Настоящее исследование продемонстрировало возможности биоимпедансного анализа для диагностики компонентов ОСО. Очевидные преимущества выявления повышенного содержания жира в организме и остеопении с использованием данного метода диагностики заключаются в простоте, доступности, отсутствии луче-

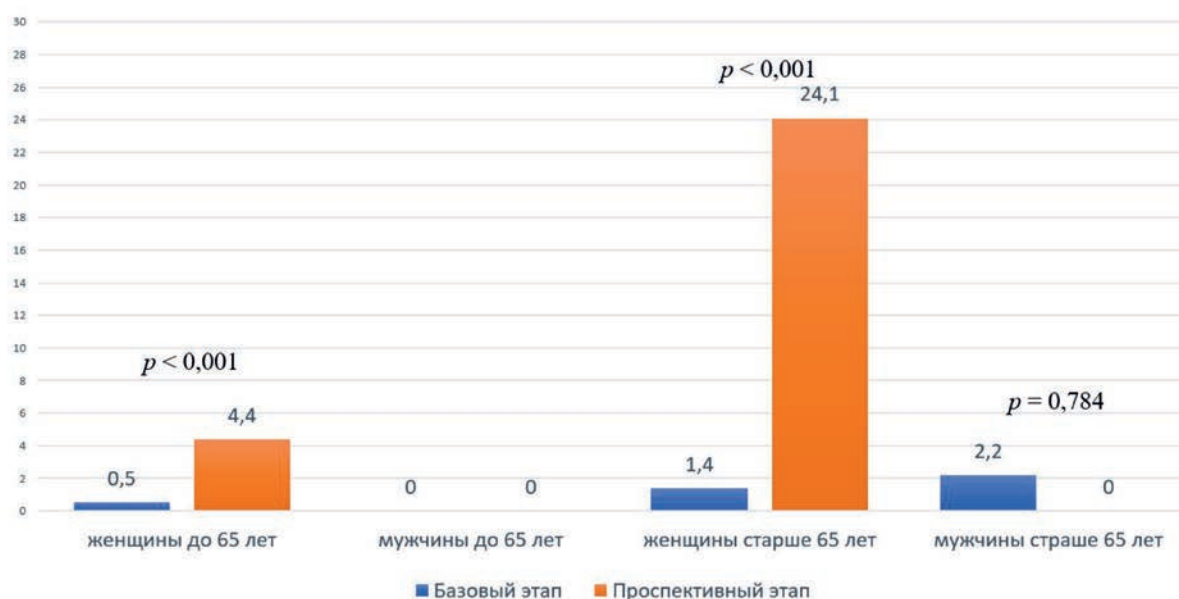


Рис. 1. Динамика распространенности остеосаркопенического ожирения в период 2015–2021 гг. среди обследованного населения (в %)
Fig. 1. Dynamics of the prevalence of osteosarcopenic obesity in the period 2015–2021 among the surveyed population (in %)

вой нагрузки и противопоказаний. Эти положительные моменты позволяют проводить крупные эпидемиологические исследования и выявлять закономерности и особенности проявления данных состояний у лиц более молодого возраста, что в дальнейшем будет способствовать разработке эффективных мер профилактики и при необходимости лечебной коррекции.

Как отечественными, так и зарубежными учеными уже неоднократно была подтверждена точность и воспроизводимость данного метода для диагностики компонентов ОСО, но, несмотря на это, единого мнения в настоящее время учеными не сформировано [10]. Анализ состава

тела с помощью биоимпедансного анализа является хорошо изученным, доступным, быстрым, простым в эксплуатации и неинвазивным методом. Высокая корреляция ($r = 0,89$) между массой скелетных мышц, измеренной с помощью денситометрии и биоимпедансом, подтверждена данными ранее выполненных исследований [10]. Распространенность саркопении статистически значимо не различалась и варьировала от 40,8% (по данным биоимпедансного анализа) до 39,4% (по данным денситометрии) [10].

За последние десятилетия исследователи в области гериатрии и геронтологии приложили достаточно усилий

для разработки и внедрения профилактических вмешательств против этого состояния. Выполнению такой задачи препятствует отсутствие уникального, стандартизованного и универсально согласованного определения и диагностического подхода [11].

В настоящее время в структуру возраст-ассоциированных состояний входят различные варианты нарушений костно-мышечного статуса, к которым отнесены: остеопенический синдром, саркопения, остеосаркопения, саркопеническое ожирение и ОСО. К сожалению, не для всех указанных вариантов разработаны официальные рекомендации по их диагностике.

Так, под ОСО понимают мультифакториальный синдром, включающий в себя три патологических состояния: снижение костной массы и костной функции, которое проявляется в виде остеопении и / или остеопороза; снижение силы и массы мышц, проявляющееся в виде саркопии; увеличение объема жировой ткани или его перераспределение, инфильтрация мышечных и костных структур жировой тканью [12]. В настоящее время нет рекомендаций по диагностике данного варианта нарушения костно-мышечного статуса, но предлагается диагностировать данный вариант как сочетающий в себе диагностированную мышечную слабость, избыточное содержание жира в организме и недостаточную костную массу.

Саркопеническое ожирение – многофакторное, прогрессирующее и часто бессимптомное состояние, которое характеризуется снижением массы и функции скелетных мышц наряду с чрезмерным накоплением жировой ткани, то есть это сочетание саркопии и ожирения [13]. С учетом различных критериев диагностики саркопии, нормативных значений в настоящее время не сформировано единого подхода к верификации саркопенического ожирения, предлагается ориентироваться на диагностику отдельных его составляющих.

Саркопения является одним из распространенных гериатрических синдромов, отрицательно влияющих на функциональные возможности пожилых людей. Диагноз саркопии требует подтверждения снижения мышечной массы и снижения мышечной силы или физической функции. Для оценки мышечной массы анализ биоэлектрического импеданса и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия были описаны как имеющие одинаковую простоту для оценки мышечной массы с точки зрения применимости. Биоимпеданс легче выполнять, он более доступен, недорог и не требует специально обученного персонала, его можно использовать в качестве основного инструмента для оценки мышечной массы в условиях первичной медико-санитарной помощи [9]. Саркопения недавно была включена в Международную классификацию болезней (МКБ-10) как состояние, которое следует диагностировать у пожилых людей [14], но выявление этого распространенного состояния не является ни рутинным, ни стандартизированным [15]. Эта область важна и требует дальнейшего изучения ввиду распространенности, обратимости и прогностического значения [16].

Остеопенический синдром характеризуется прогрессирующим уменьшением костной массы, снижением костной плотности вследствие нарушения ее микроархи-

тектоники и включает в себя остеопению и остеопороз. Остеопороз – метаболическое заболевание скелета, сопровождающееся снижением плотности костной ткани, нарушением микроархитектоники кости. Остеопения же расценивается как состояние, при котором наблюдается снижение плотности костной ткани, но не достигающее степени остеопороза. Диагностика остеопенического синдрома (osteopenia / osteoporosis) осуществляется согласно критериям ВОЗ (2008) для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет².

Конечно, имеются литературные данные и о недостатках диагностики данных состояний с помощью биоимпедансного анализа. Так, у гериатрических стационарных пациентов подходы на основе биоимпедансного анализа привели к сильно различающимся данным по группам пациентов с саркопией по сравнению с подходом на основе денситометрии [17]. Также известными противопоказаниями для использования биоимпедансного анализа являются наличие язв на нижних конечностях и наличие кардиостимулятора. Кроме того, необходимо помнить, что данный анализ чувствителен к гидратации субъектов [18]. Несмотря на выявленные ограничения, данный метод представляет интерес для научной и практической работы и требует дальнейшего изучения для получения более точных критериев диагностики и последующей разработки мероприятий по популяционной профилактике.

Выводы

1. С помощью биоимпедансного анализа за изучаемый период времени было выявлено, что у женщин вне зависимости от возраста наблюдалось увеличение доли лиц с избыточным содержанием жира в организме. Так, доля женщин до 65 лет с избыточным содержанием жира в организме увеличилась на 7,3%, а старше 65 лет – на 12,3%. Среди мужчин статистически значимые различия определялись только среди лиц моложе 65 лет: на 11,3% увеличилась доля лиц, имеющих избыточное содержание жира в организме.
2. Был выявлен крайне высокий процент недостаточной костной массы в организме женщин вне зависимости от возраста. Так, до 95,7% лиц женского пола до 65 лет и до 98,0% старше 65 лет имели данное состояние.
3. За изучаемый период времени среди женщин до 65 лет в 11,4 раза увеличилась частота выявления сниженной мышечной силы, а среди женщин старше 65 лет – в 18,5 раза. Среди мужчин статистически значимых изменений за изучаемый период времени не было.
4. ОСО на базовом этапе встречалось одинаково часто у мужчин и женщин старше 65 лет (2,2 и 1,4% соответственно). На проспективном этапе наблюдалось увеличение распространенности ОСО среди населения старше 65 лет за счет женской популяции (24,1 и 1,4% у женщин и мужчин соответственно). Следует отметить, что среди лиц моложе 65 лет доля женщин с ОСО составляла 4,4%, в то время как среди мужчин не было выявлено данной патологии за весь изучаемый период времени.

² Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы Эндокринологии. 2017;63(6):392–426. DOI: 10.14341/probl2017636392-426.

Литература / References

- Khavinson V., Popovich I., Mikhailova O. Towards realization of longer life. *Acta Biomed.* 2020;91(3):e2020054. <https://doi.org/10.23750/abm.v9i13.10079>
- Campisi J., Kapahi P., Lithgow G.J., Melov S., Newman J.C., Verdin E. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature.* 2019;571(7764):183–192. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1365-2>
- Bauer J.M., Cruz-Jentoft A.J., Fielding R.A., Kanis J.A., Reginster J.Y., Bruyère O. et al. Is there enough evidence for osteosarcopenic obesity as a distinct entity? A critical literature review. *Calcif. Tissue Int.* 2019;105(2):109–124. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00561-w>
- Терентьева Н.А., Галимова Н.А., Баздырев Е.Д., Кривошапова К.Е., Цыганкова Д.П., Иванов С.В. и др. Факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца и возраст-ассоциированными синдромами при плановом коронарном шунтировании. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(4):13–24. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-4-13-24>
- Terentyeva N.A., Galimova N.A., Bazdyrev E.D., Krivoshapova K.E., Tsygankova D.P., Ivanov S.V. et al. Risk factors for unfavorable prognosis in patients with coronary artery disease and age-related disorders undergoing coronary artery bypass grafting. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(4):13–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-4-13-24>
- Metti A.L., Best J.R., Shaaban C.E., Ganguli M., Rosano C. Longitudinal changes in physical function and physical activity in older adults. *Age Ageing.* 2018;47:558–564. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy025>
- Bea J.W., Going S.B., Wertheim B.C., Bassford T.L., LaCroix A.Z., Wright N.C. et al. Body composition and physical function in the Women's Health Initiative Observational Study. *Prev. Med. Rep.* 2018;11:15–22. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2018.05.007>
- Ormsbee M.J., Prado C.M., Ilich J.Z., Purcell S., Siervo M., Folsom A. et al. Osteosarcopenic obesity: the role of bone, muscle, and fat on health. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2014;5:183–192. <https://doi.org/10.1007/s13539-014-0146-x>
- Xia L.F., Li J.B., Tian G.S., Jiang W.R., Li Y.S., Lin C.Y. et al. Effect of sarcopenia on 10-year risk of atherosclerotic cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2024;17:1621–1634. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S450225>
- Yilmaz O., Bahat G. Suggestions for assessment of muscle mass in primary care setting. *Aging Male.* 2017;20(3):168–169. <https://doi.org/10.1080/13685538.2017.1311856>
- Cheng K.Y., Chow S.K., Hung V.W., Wong C.H., Wong R.M., Tsang C.S. et al. Diagnosis of sarcopenia by evaluating skeletal muscle mass by adjusted bioimpedance analysis validated with dual-energy X-ray absorptiometry. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021;12(6):2163–2173. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12825>
- Calvani R., Marini F., Cesari M., Tosato M., Anker S.D., von Haehling S. et al.; SPRINT consortium. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia: state of the science and future developments. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015;6(4):278–286. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12051>
- Кривошапова К.Е., Масенко В.Л., Баздырев Е.Д., Барбараш О.Л. Остеосаркопеническое ожирение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Спорные и нерешенные вопросы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(6):2787. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2787>
- Krivoshapova K.E., Masenko V.L., Bazdyrev E.D., Barbarash O.L. Osteosarcopenic obesity in cardiovascular patients. Controversial and open issues. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(6):2787. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2787>
- Бернс С.А., Шептулина А.Ф., Мамутова Э.М., Киселев А.Р., Драпкина О.М. Саркопеническое ожирение: эпидемиология, патогенез и особенности диагностики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(6):3576. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3576>
- Berns S.A., Sheptulina A.F., Mamutova E.M., Kiselev A.R., Drapkina O.M. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathogenesis and diagnostic criteria. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(6):3576. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3576>
- Anker S.D., Morley J.E., von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(5):512–514. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12147>
- Theou O., Squires E., Mallery K., Lee J.S., Fay S., Goldstein J. et al. What do we know about frailty in the acute care setting? A scoping review. *BMC Geriatr.* 2018;18(1):139. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0823-2>
- Fougère B., Morley J.E. Rapid screening for frailty and sarcopenia in daily clinical practice. *J. Nutr. Health Aging.* 2018;22:1023. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1057-x>
- Reiss J., Iglseider B., Kreutzer M., Weibuchner I., Treschnitzer W., Kässmann H., Pirich C., Reiter R. Case finding for sarcopenia in geriatric inpatients: performance of bioimpedance analysis in comparison to dual X-ray absorptiometry. *BMC Geriatr.* 2016;16:52. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0228-z>
- Перевошикова Н.К., Селиверстов И.А., Дракина С.А., Черных Н.С. Биоимпедансный анализ в клинической практике. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2021;3(86):11–20. <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2021-3-11-20>
- Perevoshchikova N.K., Seliverstov I.A., Drakina S.A., Chernykh N.S. Bioimpedance analysis in clinical practice. *Mother and child in Kuzbass.* 2021;3(86):11–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2021-3-11-20>

Информация о вкладе авторов

Цыганкова Д.П., Кривошапова К.Е. предложили концепцию исследования и разработали его протокол, организовали сбор данных, анализировали и интерпретировали данные, написали первую версию рукописи.

Кареева А.И. провела анкетирование и обследование респондентов и участвовала в обсуждении результатов.

Цыганкова Д.П., Кривошапова К.Е., Баздырев Е.Д. сформировали выборку пациентов.

Цыганкова Д.П., Кривошапова К.Е. вместе с Баздыревым Е.Д., Артамоновой Г.В., Барбараш О.Л. внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Цыганкова Дарья Павловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ Минздрава России, Кемерово, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-6136-0518>.

E-mail: darijapavlovna2014@mail.ru.

Information on author contributions

Tsygankova D.P. Krivoshapova K.E. proposed study concept and developed its protocol, organized data collection.

Kareeva A.I. conducted a questionnaire and survey of respondents and participated in the discussion of the results

Tsygankova D.P., Krivoshapova K.E., Bazdyrev E.D. formed a sample of patients.

Tsygankova D.P., Krivoshapova K.E. analyzed and interpreted the data, wrote the first version of the manuscript, together with Bazdyrev E.D., Artamonova G.V., Barbarash O.L. contributed to the revision of the original manuscript.

All authors gave final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for its accuracy and integrity.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Information about the authors

Darya P. Tsygankova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0001-6136-0518>.

E-mail: darijapavlovna2014@mail.ru.

Баздырев Евгений Дмитриевич, д-р мед. наук, заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ Минздрава России, Кемерово, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-3023-6239>.

E-mail: bazded@kemcardio.ru.

Кривошапова Кристина Евгеньевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория коморбидности сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ Минздрава России, Кемерово, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-2384-5682>.

E-mail: cigadp@kemcardio.ru.

Кареева Анастасия Ильясовна, младший научный сотрудник, лаборатория лучевых методов диагностики, НИИ КПССЗ Минздрава России, Кемерово, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-6004-4852>.

E-mail: cigadp@kemcardio.ru.

Артамонова Галина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, заместитель директора по науке, НИИ КПССЗ Минздрава России, Кемерово, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>.

E-mail: cigadp@kemcardio.ru.

Барбараш Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>.

E-mail: palina@cardio.kem.ru.

 **Цыганкова Дарья Павловна**,

[e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru](mailto:darjapavlovna2014@mail.ru).

Evgeniy D. Bazdyrev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0002-3023-6239>.

E-mail: bazded@kemcardio.ru.

Kristina E. Krivoshapova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Pathophysiology of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0003-2384-5682>.

E-mail: cigadp@kemcardio.ru.

Anastasia I. Kareeva, Junior Research Scientist, Laboratory of Radiation Diagnostic Methods, Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0002-6004-4852>.

E-mail: cigadp@kemcardio.ru.

Galina V. Artamonova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department for Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Deputy Director of the Scientific Research Institute of the CPSIS for Science, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>.

E-mail: cigadp@kemcardio.ru.

Olga L. Barbarash, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>.

E-mail: palina@cardio.kem.ru.

 **Darya P. Tsygankova**, [e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru](mailto:darjapavlovna2014@mail.ru).

Поступила 02.05.2024;
рецензия получен-а 15.10.2024;
принята к публикации 04.12.2024.

Received 02.05.2024;
review received 15.10.2024;
accepted for publication 04.12.2024.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-51-58>
УДК 616.131-005.755:616-008.9]-073.43

Сравнительная оценка эхокардиографических аспектов ремоделирования сердца при метаболическом синдроме и немассивной тромбоземболии легочной артерии

И.Л. Буховец¹, А.Г. Лавров², А.С. Максимова¹, О.А. Павленко³,
К.В. Завадовский¹, И.Н. Ворожцова¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Общество с ограниченной ответственностью «Новые информационные технологии» (ООО «НовИнТех»), 634029, Российская Федерация, Томск, пер. Затеевский, 8

³ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России), 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Обоснование. В настоящий момент нет целостного представления о влиянии метаболических факторов и эндокринной патологии на развитие тромбоземболических осложнений, как артериальных, так и венозных, что вероятно, обусловлено широкой клинической вариабельностью, а также несовершенством диагностических стратегий. Во многих случаях эхокардиография (ЭхоКГ) позволяет помочь решить основную задачу и определить дальнейшую терапевтическую тактику. В связи с вышесказанным у пациентов с метаболическим синдромом (МС) особенно важно проведение ЭхоКГ, позволяющее выявить маркеры субклинической миокардиальной дисфункции. Наличие МС у пациентов с тромбоземболией легочной артерии (ТЭЛА) связано со значительно более высокой частотой рецидивов ТЭЛА, что подтверждает важность распознавания этого фактора риска и начала соответствующей терапии для снижения риска рецидивов.

Цель: провести сравнительную оценку показателей сердечной гемодинамики при МС и немассивной ТЭЛА.

Материал и методы. В исследование были включены 82 пациента: 52 пациента, у которых в течение 6 мес. до исследования была диагностирована ТЭЛА с субмассивным или сегментарным объемом поражения; 14 пациентов с МС; 16 пациентов, не имевших заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной системы (контрольная группа).

Результаты. При сравнительном анализе данных пациентов с МС, пациентов с субсегментарной ТЭЛА и пациентов контрольной группы выявлены статистически значимые различия по целому ряду параметров. Так, размеры и объемы правых отделов сердца были статистически значимо меньше в группе с МС, чем в группе с ТЭЛА, систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ) у пациентов с МС было статистически значимо ниже по сравнению с группой с ТЭЛА, объем правого предсердия (ПП) в систолу и диастолу, поперечный размер правого желудочка (ПЖ) в систолу и диастолу были больше в группе с ТЭЛА и не различались у пациентов с МС и в контрольной группе. Выявлены значимые отличия в группе с МС по величине некоторых показателей тканевой доплеровской визуализации (TDI) в отдельных сегментах правых и левых отделов: в группе с МС $ivct$ ПП, левого предсердия (ЛП) и левого желудочка (ЛЖ) был статистически значимо короче, чем в остальных группах. У пациентов групп с МС и ТЭЛА обнаружены более низкие по сравнению с контрольной группой величины e' (ранняя диастола) по TDI от фиброзного кольца митрального клапана (от перегородочной и боковой стенок), а пик А (позднее диастолическое наполнение) был статистически значимо ниже в группе с МС, чем в группе с ТЭЛА. Также при TDI отмечено статистически значимое замедление времени синхронизации в ЛЖ в группах с МС и ТЭЛА по сравнению с контрольной группой. При этом время изоволюмического сокращения ПП и ЛЖ было значимо короче у пациентов с МС, чем у пациентов с ТЭЛА и в контрольной группе. Обращает на себя внимание тот факт, что хотя и у пациентов с МС были изменения в правых отделах, но достоверно преобладали изменения в левых отделах сердца. У пациентов с субсегментарной ТЭЛА более значимо были выражены изменения в правых отделах сердца.

Заключение. Определен ряд эхокардиографических показателей, позволяющих отличать пациентов с МС и немассивной ТЭЛА: время изоволюмического сокращения ЛП и ПП, ЛЖ по TDI, размеры и объемы правых отделов сердца, СДПЖ.

Буховец Ирина Львовна, e-mail: bil@cardio-tomsk.ru.

Ключевые слова:	метаболический синдром; немассивная ТЭЛА; эхокардиография.
Финансирование:	работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.
Соответствие принципам этики:	исследование проведено в рамках темы ФНИ на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в нем. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ, протокол № 210 от 18 февраля 2021 г.
Для цитирования:	Буховец И.Л., Лавров А.Г., Максимова А.С., Павленко О.А., Завадовский К.В., Ворожцова И.Н. Сравнительная оценка эхокардиографических аспектов ремоделирования сердца при метаболическом синдроме и немассивной тромбоэмболии легочной артерии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(1):51–58. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-51-58 .

Comparative assessment of echocardiographic aspects of cardiac remodeling in metabolic syndrome and non-massive pulmonary embolism

I.L. Bukhovets¹, A.G. Lavrov², A.S. Maksimova¹, O.A. Pavlenko³,
K.V. Zavadovsky¹, I.N. Vorozhtsova¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС),

111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² "NovInteh" LLC,

8, Zhateyevsky per., 634029, Tomsk, Russian Federation

³ Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SSMU),

2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Background. Currently there is no holistic view of the influence of metabolic factors and endocrine pathology on the development of thromboembolic complications, both arterial and venous, which is probably due to wide clinical variability, as well as the imperfection of diagnostic strategies. In many cases, echocardiography helps to solve the main problem and determine further therapeutic tactics. In connection with the foregoing, in patients with metabolic syndrome (MS), it is especially important to conduct echocardiography, which makes it possible to identify markers of subclinical myocardial dysfunction. The presence of MS in patients with pulmonary embolism (PE) is associated with a significantly higher recurrence rate of PE, confirming the importance of recognizing this risk factor and initiating appropriate therapy to reduce the risk of relapse.

Aim: To carry out a comparative assessment of cardiac hemodynamic parameters in MS and non-massive PE.

Material and Methods. The study included 82 patients: the first group – 52 patients with PE with a submassive or segmental lesion within 6 months before the study; the second group – 14 patients with metabolic syndrome; the third, control, group consisted of 16 patients who did not have diseases of the cardiovascular and respiratory systems.

Results. In a comparative analysis of the data of patients with MS, patients with subsegmental PE and the control group, statistically significant differences were revealed in a number of parameters: the sizes and volumes of the right heart sections were statistically significantly smaller in the MS group than in the PE group, RVSP in patients with MS was statistically significantly lower in comparison with PE, the volume of RA in systole and diastole, the transverse dimension of the right ventricle in systole and diastole was larger in the group of PE and did not differ between patients with MS and controls. Significant differences in the value of a number of TDI indicators in individual segments of the right and left areas were revealed in the group with MS: in the group with MS, the ivct of the RA, LV, and LV was statistically significantly shorter than in the other groups. Compared to the control group, the values of e' (early diastole) according to TDI from the fibrous ring of the mitral valve (from the septal and lateral walls) were found to be lower in patients with MS and PE, and peak A (late-diastolic filling) was statistically significant lower in the MS group than in the PE group. At the tissue level, a statistically significant slowing of the synchronization time in the LV was noted in the MS, 1st degree obesity and PE groups compared to the control group. At the same time, the isovolumic contraction time of RA and LV was significantly shorter in patients with MS than in patients with PE and the control group. It is worth noting that in patients with MS, although there were changes in the right parts, the changes in the left parts of the heart reliably prevailed. Whereas in patients with subsegmental PE, the changes in the right parts of the heart were more significantly expressed.

Conclusion. A number of echocardiographic parameters have been identified to distinguish between patients with metabolic syndrome and non-massive PE. Echocardiographic indicators that allow to distinguish patients with metabolic syndrome and non-massive PE are: the time of isovolumic contraction of the left and right atria, the left ventricle according to TDI, the size and volume of the right heart, RVSP.

Keywords:	metabolic syndrome; non-massive pulmonary embolism; echocardiography.
Funding:	the work was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
Compliance with the principles of ethics:	the study was carried out within the framework of the topic FNI on the basis of the Cardiology Research Institute of Tomsk NRMС. All patients included in the study have signed informed consent to participate in this study. The work has been approved by the Committee for Biomedical Ethics of the Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, protocol 210 of 18 February 2021.
For citation:	Bukhovets I.L., Lavrov A.G., Maksimova A.S., Pavlenko O.A., Zavadovsky K.V., Vorozhtsova I.N. Comparative assessment of echocardiographic aspects of cardiac remodeling in metabolic syndrome and non-massive pulmonary embolism. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(1):51–58. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-51-58 .

Обоснование

В настоящий момент ожирением страдают 13% жителей земли, что составляет 650 млн человек; еще у 30% регистрируется избыточная масса тела. Согласно прогнозам, при сохраняющихся тенденциях к 2030 г. около 20% взрослого населения будут иметь ожирение и еще 38% избыточный вес [1–3]¹. В Российской Федерации распространенность абдоминального ожирения достигает 55%, а по критерию массы тела – 33,4% [3, 4]. В настоящее время, по различным данным, в России 29,7% населения в возрасте старше 20 лет страдают ожирением, более 30% людей имеют избыточную массу тела² [4].

В условиях глобальной эпидемии ожирения его частая ассоциация с сердечно-сосудистой патологией является одной из главных проблем общественного здоровья. Ожирение оказывает прямое влияние на структуру и функцию сердца и приводит к развитию сердечной недостаточности. Механизмы повреждения миокарда при ожирении включают в себя увеличение эпикардиальной жировой ткани³ [2]. Длительность наличия ожирения выступает ключевым фактором развития систолической дисфункции и сердечной недостаточности. Систолическая и диастолическая дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ) на начальных этапах могут определяться только с применением дополнительных эхокардиографических показателей с использованием тканевой доплеровской визуализации (TDI) [5]. Висцеральное ожирение является определяющим верифицирующим критерием метаболического синдрома (МС) как кластера факторов, объединенных единым этиопатогенезом⁴. Ожирение ассоциировано с различными метаболическими нарушениями и связанными с ними заболеваниями, в том числе с генерализацией тромбозомболических событий, сочетанным поражением магистральных артерий и вен, повышением частоты артерио-артериальной церебральной и

венозной тромбозомболии легочной артерии (ТЭЛА) [5, 6].

Пациенты с МС и ожирением имеют повышенный риск венозных тромбозомболических осложнений [7–10]. Установление критериев диагностики немассивной ТЭЛА с использованием лабораторных и инструментальных методов исследования связано с необходимостью дифференциальной диагностики с заболеваниями и состояниями, имеющими признаки повышения давления в легочной артерии, в частности такими, как кардиопатия, ассоциированная с МС⁵. По мнению экспертов, метаболические нарушения играют исключительно важную роль в развитии патологии сердечно-сосудистой системы [1, 2, 4]. Важное значение специалисты отводят метаболическим нарушениям, прежде всего нарушениям углеводного и липидного обмена в развитии артериальных и венозных тромбозов, которые связаны как с изменением агрегатных свойств крови, так и с влиянием гипергликемии на свойства артериальной сосудистой стенки и липидный обмен [7–10]. Метаболические нарушения провоцируют механизмы, приводящие к усилению повреждения эндотелия, прокоагулянтным состояниям, атерогенезу, изменению уровня адипоцитоклинов [4].

Накопление новых данных позволило рассматривать МС в качестве одного из факторов риска ТЭЛА. Однако в настоящий момент нет целостного представления о влиянии метаболических факторов и эндокринной патологии на развитие тромбозомболических осложнений, как артериальных, так и венозных, что, вероятно, обусловлено широкой клинической вариабельностью, а также несовершенством диагностических стратегий.

В наше исследование включены пациенты с ТЭЛА с низким риском ранней смерти, то есть те, у которых клиническая картина не имеет специфических признаков и требует уточнения в деталях. Во многих случаях эхокардиография (ЭхоКГ) позволяет помочь решить основную

¹ Драпкина О.М., Лопатин Ю.М., Петров В.И. и др. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации. Санкт-Петербург; 2017:164.

² См. предыдущую сноску.

³ Там же.

⁴ Там же.

⁵ Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Барбараш О.Л., Веселова Т.Н. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбозомболической легочной гипертензии (2020). *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;(1): 6–43. DOI: 10.38109/2225-1685-2020-1-78-122.

задачу и определить дальнейшую терапевтическую тактику, особенно в случаях с незначительным повышением систолического давления в правом желудочке (СДПЖ) [11]. В связи с вышесказанным у пациентов с МС особенно важно проведение ЭхоКГ, которая дает возможность выявить маркеры субклинической миокардиальной дисфункции [8]. Наличие МС у пациентов с ТЭЛА связано со значительно более высокой частотой рецидивов ТЭЛА, что подтверждает важность распознавания этого фактора риска и начала соответствующей терапии для снижения риска рецидивов [7].

Таким образом, эффективность современных диагностических стратегий при МС и ТЭЛА заключается в их возможности безопасно провести сравнительную оценку и назначить на основании этого необходимое профилактическое лечение пациентов.

Цель исследования: осуществить сравнительную оценку эхокардиографических показателей сердечной гемодинамики при МС и немассивной ТЭЛА.

Материал и методы

Дизайн исследования соответствует одномоментному наблюдательному исследованию. В период с 2012 по 2018 г. были последовательно обследованы 82 пациента: 52 пациента в возрасте $48,76 \pm 10,39$ лет, у которых в течение 6 мес. до исследования была диагностирована ТЭЛА с субмассивным или сегментарным объемом поражения и которые не имели ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и патологии клапанов сердца; 14 пациентов с МС, сопоставимых по возрасту и полу, не имевших заболеваний левых камер сердца и врожденных пороков сердца, а также признаков другой сердечно-сосудистой патологии, способствующей развитию легочной артериальной гипертензии. Контрольную группу составили 16 пациентов, сопоставимых по возрасту и полу и не имевших заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной системы, а также другой патологии, приводящей к развитию артериальной легочной гипертензии.

МС был верифицирован на основании данных окружности талии, веса, роста пациентов, а также наличия нарушения толерантности к углеводам, которое подтверждалось проведением перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 г глюкозы. Согласно действующим рекомендациям, пациенты с сахарным диабетом в исследование не включались. Диагноз ТЭЛА был поставлен в соответствии с действующими рекомендациями на основании данных рентгеновской компьютерной ангиографии легочной артерии и / или вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких^{6, 7} (табл. 1). Пациенты с массивной ТЭЛА в исследование не включались.

Для оценки внутрисердечной и центральной гемодинамики, визуализации тромбов в полостях сердца, а также для исключения других сердечно-сосудистых заболеваний, способствующих развитию легочной артериальной гипертензии, всем пациентам выполнено ультразвуковое исследование сердца по стандартному протоколу

на ультразвуковых диагностических системах GE Vivid E9 и Vivid 7 Dimension. Кроме того, проводилось углубленное ультразвуковое исследование сердца с определением дополнительных показателей в М, В и доплеровском режиме, в режиме TDI с использованием цветового и импульсно-волнового тканевого доплера, Strain (деформация) и Strain rate (скорость деформации, SR), режиме изображения синхронизации ткани (RT) [11–17], с последующим применением постпроцессинговой количественной обработки полученных данных. Определение показателей Strain (S, %) и Strain rate (SR, с-1) проводилось по переднебоковым, задне-перегородочным базальным и средним сегментам, боковому и перегородочному верхушечным сегментам ЛЖ; базальным, средним и верхушечным сегментам от перегородки и свободной стенки ПЖ; у предсердий для верхних и нижних сегментов перегородки и свободной стенки. Определяли синхронизацию сокращений (RT, мс) вышеперечисленных сегментов ЛЖ, ПЖ и предсердий. Регистрировали кровоток в правой легочной вене и верхней полой вене. При этом оценивали систолический (S), диастолический (D) и предсердный (A) пики.

Статистическая обработка

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов программ SPSS 23 и R. Оценку соответствия распределения признаков нормальному закону осуществляли с помощью критериев Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро – Уилка, а также визуально с помощью гистограмм. При сравнении количественных показателей в трех независимых группах использовали критерий Краскела – Уоллиса с последующим анализом апостериорных сравнений по критериям Данна (Dunn, O.J., 1964) и Коновера – Имана (Conover W.J., Iman R.L., 1979).

Для определения силы связи между переменными вычисляли коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (r) и Кендалла (τ).

Количественные показатели представляли средним значением (M) и его 95% доверительным интервалом (ДИ). Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05 с поправками Бонферрони на множественность апостериорных сравнений количественных показателей в трех независимых группах.

Этическая экспертиза

Исследование выполнено в рамках темы ФНИ на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск, Россия). Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в нем. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ, протокол № 210 от 18 февраля 2021 г.

Результаты

В контрольной группе индекс массы тела (ИМТ) был в пределах нормы, в группе с ТЭЛА данный показатель

⁶ Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Барбараш О.Л., Веселова Т.Н. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоземболической легочной гипертензии (2020). *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;(1):6–43. DOI: 10.38109/2225-1685-2020-1-78-122.

⁷ Драпкина О.М., Лопатин Ю.М., Петров В.И. и др. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации. Санкт-Петербург; 2017:164.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов
Table 1. Clinical characteristics of patients

Параметры	Группа с ТЭЛА (n = 52)	Группа с МС (n = 14)	Контрольная группа (n = 16)
Возраст, лет	48,76 ± 10,39	49,88 ± 9,41	51,46 ± 9,89
ИМТ	29,1 ± 1,2	32,4 ± 1,6 ²	28,6 ± 1,3 ²
ФВЛЖ	61,8 ± 1,8	63,2 ± 1,8	64,4 ± 2,2
ГБ, абс. (%)	34 (66)	10 (70)	10 (64)
ИБС, абс. (%)	30 (58)	7 (52)	9 (56)
Холестерин	5,61 ± 1,39 ^{2,3}	6,52 ± 1,44 ^{1,3}	4,33 ± 1,39 ^{1,2}
ЛПНП	3,21 ± 1,11 ^{2,3}	3,73 ± 1,37 ^{1,3}	2,73 ± 1,11 ^{1,2}
ЛПВП	1,26 ± 0,13 ²	0,90 ± 0,16 ^{1,3}	1,36 ± 0,19 ²

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности. ¹ – критический уровень значимости (p) < 0,05 при сравнении группы с ТЭЛА и контрольной группы, ² – критический уровень значимости (p) < 0,05 при сравнении группы с МС и контрольной группы, ³ – критический уровень значимости (p) < 0,05 при сравнении групп с ТЭЛА и с МС.

составил 29,1 (27,2; 29,62), в группе с МС – 32,4 (30,1; 34,5), что соответствует ожирению 1-й степени. Холестерин и липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) были статистически значимо выше в группе с МС по сравнению с группой с ТЭЛА и контрольной группой, а в группе с ТЭЛА – только по сравнению с контрольной группой. При сравнительном анализе данных пациентов с МС, пациентов с субсегментарной ТЭЛА и пациентов контрольной группы статистически значимые различия выявлены по целому ряду параметров (табл. 2). При сравнении структурно-геометрических показателей оказалось, что группа с МС имела сопоставимые с группой с ТЭЛА большие значения диаметра легочного ствола, чем пациенты контрольной группы. Размеры и объемы правых отделов сердца были статистически значимо меньше в группе с МС, чем в группе с ТЭЛА; по сравнению с контрольной группой значимой разницы не выявлено. СДПЖ у пациентов с МС было статистически значимо ниже по сравнению с группой с ТЭЛА и статистически незначимо отличалось от показателей контрольной группы. Следовательно, ряд таких показателей, как диаметр легочной артерии (ЛА), длинник правого предсердия (ПП) в систолу и диастолу, толщина свободной стенки ПЖ в диастолу были сопоставимы в группах с МС и ТЭЛА, но статистически значимо отличались от показателей контрольной группы. При этом объем ПП в систолу и диастолу, медианы поперечного размера ПЖ в систолу и диастолу были больше в группе с ТЭЛА и не различались у пациентов с МС и в контрольной группе.

Выявлены значимые отличия в группе с МС по величине некоторых показателей TDI в отдельных сегментах правых и левых отделов: так, в группе с МС ivct ПП, ЛП и ЛЖ был статистически значимо короче, чем в остальных группах (см. табл. 2). Кроме того, у пациентов с МС и ТЭЛА обнаружены более низкие по сравнению с контрольной группой величины e' (ранняя диастола) по TDI от фиброзного кольца митрального клапана (от перегородочной и боковой стенок), а пик А (позднее диастолическое наполнение) был статистически значимо ниже в группе с МС, чем в группе с ТЭЛА. При этом у пациентов с МС отмечено замедление времени синхронизации по переднебоковым и задне-перегородочным сегментам ЛЖ по сравнению с контрольной группой; различий с группой с ТЭЛА не выявлено. Таким образом, на тканевом уровне установлено статистически значимое замедление времени синхронизации в ЛЖ в группах с МС, ожирением 1-й

степени и с ТЭЛА по сравнению с контрольной группой. При этом время изоволюмического сокращения ПП и ЛЖ было значимо короче у пациентов с МС, чем у пациентов с ТЭЛА и в контрольной группе.

В нашем исследовании отношение TAPSE / СДЛА во всех группах было в пределах нормальных значений и при межгрупповом сравнении статистически значимо не различалось (данные в таблице не приводятся). При проведении корреляционного анализа в группе с МС установлены статистически значимые взаимосвязи между толщиной свободной стенки ПЖ в систолу и диастолу и размерами и объемами ПП ($\tau = 0,544$; $r = 0,585$; $\tau = 0,553$; $r = 0,588$; $\tau = 0,544$; $r = 0,585$ соответственно); а также обратная связь толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) от размеров ЛП ($\tau = -0,669$; $r = -0,791$), периода наполнения ЛЖ от скорости пика E ($\tau = -0,582$; $r = -0,711$) и величины EPSS, ($\tau = -0,95$; $r = -0,982$). Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с МС хотя и были изменения по правым отделам, но достоверно преобладали изменения в левых отделах сердца. У пациентов с субсегментарной ТЭЛА более значимо были выражены изменения в правых отделах сердца.

Обсуждение

Нередко при проведении рутинной ЭхоКГ у пациентов с МС показатели внутрисердечной гемодинамики и геометрии сердца бывают в пределах нормы [8], и для уточнения наличия отклонений необходимо проведение TDI. В нашем исследовании, согласно данным, полученным при проведении ЭхоКГ по протоколу, включающему TDI, у пациентов с МС был выявлен ряд показателей, отличающих пациентов с МС от пациентов с перенесенной ТЭЛА и пациентов контрольной группы. Так, у пациентов с МС время изоволюмического сокращения ЛП и ПП, ЛЖ по TDI было статистически значимо короче, чем в группе с ТЭЛА и в контрольной группе. При сравнении структурно-геометрических показателей оказалось, что пациенты группы с МС имели сопоставимые с ТЭЛА большие значения размеров легочного ствола, чем пациенты контрольной группы. Размеры и объемы правых отделов сердца были статистически значимо меньше в группе с МС, чем в группе с ТЭЛА; с контрольной группой значимой разницы не выявлено. СДПЖ у пациентов с МС было статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с ТЭЛА и статистически незначимо выше по сравнению с пациентами контрольной группы.

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей внутрисердечной гемодинамики
Table 2. Comparative analysis of the parameters of intracardiac hemodynamics

Показатели	Группа с ТЭЛА	Группа с МС	Контрольная группа	<i>p</i> (1–2)	<i>p</i> (1–3)	<i>p</i> (2–3)
ИМТ, кг/м ²	29,1 (27,2; 29,62)	32,4 (30,1; 34,5)	23,6(22,4; 27,3)	0,078	0,041	0,001
ЛА, ствол, см	2,61 (2,48; 2,74)	2,43(2,28; 2,58)	2,14 (2,03; 2,24)	0,305	< 0,000	0,090
ПЖ в.тр. ivct, м/с	82,82 (76,93; 88,72)	71,64 (65,51; 77,76)	71,73 (63,98;79,48)	0,034	0,019	1,000
ПП сист. длинный размер, см	4,42 (4,13 4,72;)	4,23 (3,79; 4,66)	3,71+0,28 (3,55; 3,87)	0,849	0,010	0,256
ПП диаст. поперечный размер, см	4,31 (3,97; 4,66)	3,58 (3,27; 3,9)	3,83 (3,67; 3,99)	0,043	0,190	0,854
ПП диаст. длинный размер, см	5,19 (4,99; 5,39)	4,95 (4,79; 5,12)	4,75(4,61; 4,89)	0,461	0,016	0,700
ПП V сист., мл ³	27,61 (19,72; 35,5)	14,97 (8,84; 21,1)	15,13 (13,23;17,04)	0,039	0,019	1,000
ПП V диаст., мл ³	56,25 (45,14; 67,36)	35,7 (28,11; 43,29)	38,8 (35,16;42,44)	0,018	0,020	0,988
ПЖ, толщин св. ст., диаст., см	0,45 (0,41; 0,5)	0,44 (0,37; 0,51)	0,36 (0,33; 0,39)	0,991	0,046	0,291
ПЖ сист. поперечный размер баз., см	3,22 (2,94; 3,5)	2,67 (2,34; 3)	3 (2,79; 3,21)	0,025	0,685	0,610
ПЖ диаст. поперечный размер баз., см	4,25 (3,98; 4,51)	3,78 (3,5; 4,05)	3,88 (3,64; 4,12)	0,041	0,050	0,978
ПЖ диаст. поперечный размер ср., см	3,54 (3,3; 3,78)	3,09 (2,59; 3,59)	3,11(2,89; 3,34)	0,045	0,022	0,978
СДПЖ, мм рт. ст.	42,97 (38,2; 47,74)	30,04 (25,88; 34,62)	24,07 (21,78; 26,35)	0,003	<0,000	0,095
ПП 2 верх. - перег. TDI ivct, м/с	3,51 (2,31; 4,7)	3,06 (3,04; 3,07)	3,52 (2,74; 4,31)	0,019	1,000	0,019
ПП 1 ниж. - перег. TDI ivct, м/с	4,34 (3,47; 5,2)	2,05 (2,01; 2,1)	4,71 (3,95; 5,48)	0,005	0,891	0,005
ПП 3 верх. - св. ст. TDI ivc, м/с	6,9 (5,61; 8,2)	2,07 (2,06; 2,08)	6,46 (5,56; 7,37)	0,000	0,935	0,000
ПП 4 ниж. - св. ст. TDI ivct, м/с	8,38 (6,68; 10,08)	3,08 (3,05; 3,11)	7,9 (6,97; 8,82)	0,007	0,945	0,008
ЛЖ пик А, м/с	0,69 (0,64; 0,73)	0,58 (0,51; 0,65)	0,59 (0,52; 0,66)	0,041	0,088	0,993
ЛЖ перег. пик e' фибр. кольца митрального клапана, м/с	0,09 (0,08; 0,1)	0,08 (0,07; 0,09)	0,12 (0,1; 0,15)	0,929	0,003	0,008
ЛЖ 3 переднебок. баз. TDI ivct, м/с	5,78 (–10,5; 42,06)	1,05 (1,04; 1,06)	3,48 (2,59; 4,36)	0,001	0,897	0,003
ЛЖ 6 задне-перег. баз. TDI ivct, м/с	2,8 (2,32; 3,28)	1,06 (0,04; 0,07)	3,11 (2,21; 4,02)	0,037	0,879	0,029
ЛЖ 9 переднебок. ср. TDI ivct, м/с	1,59 (1,17; 2,01)	1,05 (1,05; 1,05)	2,9 (2,06; 3,74)	0,050	0,013	0,000
ЛЖ 13 передне-пер. верх. TDI ivct, м/с	1,79 (1,49; 2,09)	1,03 (1,02; 1,04)	1,26 (0,68; 1,84)	0,031	0,292	0,071
ЛП 1 перегород.-вер. TDI ivct, м/с	2,82 (2,11; 3,54)	1,05 (1,03; 1,07)	3,35 (2,6; 4,11)	0,016	0,715	0,003
ЛП 2 перегород.-ниж. TDI ivct, м/с	3,81 (3,04; 4,57)	1,04 (1,03; 1,06)	5,17 (4,36; 5,98)	0,004	0,045	0,000
ЛП 3 св. ст.-вер. TDI ivct, м/с	2,73 (1,71; 3,76)	1,04 (1,02; 1,07)	3,78 (2,57; 5)	0,049	0,441	0,007
ЛП 4 св. ст. - ниж. TDI ivct, м/с	3,59 (2,77; 4,4)	1,05 (1,04; 1,07)	4,47 (3,54; 5,4)	0,006	0,408	0,001
ЛЖ 3 переднебок. баз., RT, мс	0,16 (0,14; 0,17)	0,16 (0,14; 0,18)	0,12 (0,11; 0,13)	0,997	0,010	0,006
ЛЖ 9 переднебок. ср., RT мс	0,15(0,13; 0,17)	0,15 (0,13; 0,17)	0,12 (0,11; 0,13)	1,000	0,085	0,046
ЛЖ 6 задне-перег. баз., RT, мс	0,15 (0,14; 0,16)	0,15 (0,13; 0,17)	0,12 (0,11; 0,13)	1,000	0,003	0,028

Примечание: ЛА – легочная артерия; ПЖ в. тр. ivct – период изоволюмического сокращения; ПП – правое предсердие; ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; сист. – систола; диаст. – диастола; ЛП V – объем левого предсердия; ПП V – объем правого предсердия; перег. – перегородочный; задне-перег. – заднебоковой; переднебок. – переднебоковой; св. ст. – свободная стенка; бок. ст. – боковая стенка; СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке; пик А – максимальная диастолическая скорость в фазу сокращения предсердий; TDI – тканевая доплеровская визуализация; ivct – время изоволюмического сокращения по TDI; e' – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу по TDI; RT – режим изображения синхронизации ткани; баз. – базальный; ср. – средний; перед. – передний; верх. – верхушечный; вер. – верхний; ниж. – нижний; 1; 2; 4; 5; 6; 9 – номера сегментов предсердий и желудочков сердца.

Изменение геометрии камер сердца при ожирении в своих работах описывают J.A. Chirinos и соавт., A. Lewis и соавт. [16–18]. Авторы обращают внимание на то, что патологическое ремоделирование может развиваться при нормальной фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Выявлены значимые отличия в группе с МС по величине ряда показателей TDI в отдельных сегментах правых и левых отделов: так, в группе с МС ivct ПП, ЛП и ЛЖ был статистически значимо короче, чем в остальных группах, что следует расценивать как ранний признак формирования систолической дисфункции сердца.

В то же время пиковая скорость раннего диастолического наполнения от фиброзного кольца митрального клапана и в группе с МС, и у лиц с ТЭЛА была ниже, то есть быстрое диастолическое наполнение (замедление расслабления ЛЖ) в этих группах происходило медленнее,

чем в контрольной группе. Данный факт свидетельствует о начальной стадии диастолической дисфункции 1-го типа, определяемой при использовании дополнительных показателей, что согласуется с данными других авторов [8–10]. В формировании фиброза и увеличение жесткости миокарда ЛЖ большой вклад вносит избыточное количество жировой ткани за счет выделения цитокинов, что не только повышает ригидность миокарда ЛЖ, но и приводит к повышению давления в ЛП и, как следствие, к структурным и функциональным изменениям [2, 4, 8, 17].

Выявленные изменения временных интервалов у пациентов с МС, скоростных показателей и замедление синхронизации, вероятно, следует расценивать как ранние этапы формирования дисфункции сердца. Данные корреляционного анализа говорят о начале процесса ремоделирования, что согласуется с данными О.Н. Джи-

овой и соавт., указывающими на то, что систолическая дисфункция ЛЖ нередко формируется у пациентов с нормальной ФВ [5].

В группах с ТЭЛА и в контрольной группе такие взаимосвязи не установлены. Выявленные изменения временных интервалов, скоростных показателей и замедление синхронизации у пациентов с МС, вероятно, следует расценивать как ранние этапы формирования дисфункции сердца [19], а результаты корреляционного анализа подтверждают начало процесса ремоделирования.

Согласно данным ряда авторов, нарушение энергообеспечения миокарда при ожирении с несбалансированным соотношением субстратов, когда преобладает использование свободных жирных кислот, приводит к липотоксичности и ухудшению функционирования сердца [2, 4]. Стеатоз, интерстициальный и периваскулярный фиброз ведут к ремоделированию сердца, дисфункции митохондрий, стрессу эндоплазматического ретикулума, апоптозу и сократительной дисфункции миокарда [2, 4], что подтверждают и результаты нашего исследования. Особенно важным является проведение детального исследования на ранних стадиях МС, до появления клинических проявлений, так как это состояние потенциально обратимо [4].

Следует помнить, что наличие сопутствующего МС у пациентов с ТЭЛА связано со значительно более ча-

стыми рецидивами венозной тромбоземболии, что только подтверждает значимость уточняющих данных по отношению к различным видам тех или иных отклонений в ходе проводимого исследования.

Заключение

Определен ряд эхокардиографических показателей, позволяющих дифференцировать МС и немассивную ТЭЛА, что представляется особенно важным при наличии у пациента МС и немассивной ТЭЛА. Эхокардиографическими показателями, позволяющими отличить пациентов с МС и немассивной ТЭЛА, являются время изоволюмического сокращения ЛП и ПП, ЛЖ по TDI, размеры и объемы правых отделов сердца, СДПЖ. Выявленные в нашем исследовании изменения эхокардиографических параметров можно рассматривать как ранние маркеры повышенной нагрузки на правые и левые отделы сердца у пациентов с МС, также присутствующие у пациентов с немассивной ТЭЛА, что дает основание для дальнейшего более углубленного обследования пациентов с соответствующей патологией.

Ограничения исследования

Малое количество пациентов и одноцентровый характер исследования.

Литература / References

1. Вильсон Н.И., Беленькая Л.В., Шолохов Л.Ф., Игумнов И.А., Наделяева Я.Г., Сутурина Л.В. Метаболический синдром: эпидемиология, критерии диагностики, расовые особенности. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(4):180–191. <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.4.16>
2. Wilson N.I., Belenkaya L.V., Sholokhov L.F., Igumnov I.A., Nadelyaeva Ya.G., Suturina L.V. Metabolic syndrome: Epidemiology, diagnostic criteria, racial characteristics. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(4):180–191. (In Russ.). <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.4.16>
3. Кыткова О.Ю., Антонок М.В., Кантур Т.А., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):302–312. <https://doi.org/10.14341/omet12704>
4. Kytikova O.Y., Antonyuk M.V., Kantur T.A., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K. Prevalence and biomarkers in metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):302–312. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet12704>
5. Kholmatova K., Krettek A., Leon D.A., Maljutina S., Cook S., Hopstock L.A. et al. Obesity prevalence and associated socio-demographic characteristics and health behaviors in Russia and Norway. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19(15):9428. <https://doi.org/10.3390/ijerph19159428>
6. Халимов Ю.Ш., Баранова Е.И., Беляева О.Д., Беркович О.А. Метаболический синдром: развитие идей Д.Д. Плетнева и Г.Ф. Ланга. *Пульмонология*. 2022;32(2):13–21. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2S-13-21>
7. Khalimov Yu.S., Baranova E.I., Belyaeva O.D., Berkovich O.A. Metabolic syndrome: Development of D.D. Pletnev's and G.F. Lang's ideas. *Pulmonologiya*. 2022;32(2):13–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2S-13-21>
8. Джиоева О.Н., Максимова О.А., Рогожкина Е.А., Драпкина О.М. Особенности протокола трансторакального эхокардиографического исследования у пациентов с ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):5243. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5243>
9. Dzhioeva O.N., Maksimova O.A., Rogozhkina E.A., Drapkina O.M. Aspects of transthoracic echocardiography protocol in obese patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):5243. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5243>
10. Рагино Ю.И., Облаухова В.И., Денисова Д.В., Ковалькова Н.А. Абдоминальное ожирение и другие компоненты метаболического синдрома среди молодого населения г. Новосибирска. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(1):167–176. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-167-176>
11. Ragino Y.I., Oblaukhova V.I., Denisova D.V., Kovalkova N.A. Abdominal obesity and other components of metabolic syndrome among the young population of Novosibirsk. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(1):167–176. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-167-176>
12. Abuduhaliqe R., Yadav U., Sun J., Mahemuti A. Idiopathic venous thromboembolism and metabolic syndrome: A meta-analysis. *J. Coll. Physicians Surg. Pak*. 2022;32(7):909–914. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2022.07.909>
13. Park M.S., Ok J.S., Sung Ji.D., Kim D.K., Han S.W., Kim T.E. et al. Different impact of metabolic syndrome on the risk of incidence of the peripheral artery disease and the venous thromboembolism: A nationwide longitudinal cohort study in South Korea. *Press. Rev. Cardiovasc*. 2023;24(4):113. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2404113>
14. Ageno W., Di Minno M.N., Ay C., Jang M.J., Hansen J.B., Steffen L.M. et al. Association between the metabolic syndrome, its individual components and unprovoked venous thromboembolism: results of a patient-level meta-analysis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2014;34(11):2478–2485. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304085>
15. Stewart L.K., Kline J.A. Metabolic syndrome increases risk of venous thromboembolism recurrence after acute pulmonary embolism. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2020;17(7):821–828. <https://doi.org/10.1513/ATS.201907-518OC>
16. Саидова М.А., Лоскутова А.С., Коваль Е.А. Роль современных методов эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии. *Кардиология*. 2014;(5):72–79. <https://doi.org/10.18565/cardio.2014.5.72-79>
17. Saidova M.A., Loskutova A.S., Kobal E.A. The role of modern echocardiography methods in diagnosis of pulmonary hypertension. *Cardiology*. 2014;5:72–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/cardio.2014.5.72-79>
18. Алехин М.Н. Возможности и ограничения эхокардиографии в оценке давления в легочной артерии и правых камерах сердца. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2012;(6):106–116.
19. Alekhin M.N. Echocardiography possibilities and limitations in pulmonary artery and heart right chambers pressure estimation. *Ultrazvukovaya i funkcional'naya diagnostika*. 2012;(6):106–116. (In Russ.). URL: http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2012_6_106_01.11.2024
20. Badano L.P., Kolias T.J., Muraru D., Abraham T.P., Aurigemma G., Edvardsen T. et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2018;19(6):591–600. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu042>
21. Bigdelu L., Azari A., Fazlinezhad A. Assessment of right ventricular function by tissue doppler, strain and strain rate imaging in patients

- with left-sided valvular heart disease and pulmonary hypertension. *Arch. Cardiovasc. Imaging*. 2014;2:1337–1342. <https://doi.org/10.5812/acvi.13737>
15. Stevanovic A., Toncev A., Dimkovic S., Dekleva M., Punovic N., Toncev D. et al. Tissue Doppler global function index and strain imaging estimation of right ventricular function in type 2 diabetic patients. *Eur. J. Echocardiogr.* 2010;11(2):1135. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2010.06.226>
16. Chirinos J.A., Rietzschel E.R., De Buyzere M.L., De Bacquer D., Gillebert T.C., Gupta A.K. et al. Arterial load and ventricular-arterial coupling: physiologic relations with body size and effect of obesity. *Hypertension*. 2009;54(3):558–566. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.131870>
17. Chirinos J.A., Sardana M., Satija V., Gillebert T.C., De Buyzere M.L., Chahwala J. et al. Effect of obesity on left atrial strain in persons aged 35–55 years (The Asklepios Study). *Am. J. Cardiol.* 2019;123(5):854–861. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.11.035>
18. Lewis A., Rayner J.J., Abdesselam I., Neubauer S., Rider O.J. Obesity in the absence of comorbidities is not related to clinically meaningful left ventricular hypertrophy. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2021;37(7):2277–2281. <https://doi.org/10.1007/s10554-021-02207-1>
19. Завадовский К.В., Панькова А.Н. Сцинтиграфическая оценка дисфункции правого желудочка сердца у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии. *Медицинская визуализация*. 2009;(3):24–30. EDN: KYCWCJ
- Zavadovsky K.V., Pankova A.N. Estimation of dysfunction of the hearts' right ventricle at patients with pulmonary embolism by scintigraphy. *Medical Visualization*. 2009;(3):24–30. EDN: KYCWCJ

Информация о вкладе авторов

Буховец И.Л., Ворожцова И.Н. – разработка концепции и дизайна исследования.

Буховец И.Л., Максимова А.С. – сбор и обработка материала.

Лавров А.Г. – статистическая обработка данных.

Павленко О.А. – направление и отбор больных.

Буховец И.Л. – написание текста.

Завадовский К.В., Ворожцова И.Н. – редактирование.

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.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Сведения об авторах

Буховец Ирина Львовна, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-9466-6097>.

E-mail: bil@cardio-tomsk.ru.

Лавров Алексей Геннадьевич, канд. мед. наук, ведущий инженер-программист, ООО «НовИнТех», Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-8138-3186>.

E-mail: lag2022@yandex.ru.

Макимова Александра Сергеевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-4871-3283>.

E-mail: asmaximova@yandex.ru.

Павленко Ольга Алексеевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра факультетской терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии, СибГМУ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-6766-3974>.

E-mail: pavlenko.51@mail.ru.

Завадовский Константин Валерьевич, д-р мед. наук, заведующий отделом лучевой диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-1513-8614>.

E-mail: konstz@cardio-tomsk.ru.

Ворожцова Ирина Николаевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория ультразвуковых и функциональных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-1610-0896>.

E-mail: abv1953@mail.ru.

 **Буховец Ирина Львовна**, e-mail: bil@cardio-tomsk.ru.

Information on the author contributions

Bukhovets I.L., Vorozhtsova I.N. – study concept and design.

Bukhovets I.L., Maksimova A.S. – data collection and processing.

Lavrov A.G. – statistical data processing.

Pavlenko O.A. – referral and selection of patients.

Bukhovets I.L. – writing the text.

Zavadovsky K.V., Vorozhtsova I.N. – text editing.

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 accuracy or integrity of any part of the work.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Information about the authors

Irina L. Bukhovets, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-9466-6097>.

E-mail: bil@cardio-tomsk.ru.

Aleksey G. Lavrov, Cand. Sci. (Med.), Programmer Engineer, “NovInteh” LLC, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-8138-3186>.

E-mail: lag2022@yandex.ru.

Aleksandra S. Maksimova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-4871-3283>.

E-mail: asmaximova@yandex.ru.

Olga A. Pavlenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Faculty Therapy with Courses in Endocrinology and Clinical Pharmacology, SSMU, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-6766-3974>.

E-mail: pavlenko.51@mail.ru.

Konstantin V. Zavadovsky, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Radiation Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-1513-8614>.

E-mail: konstz@cardio-tomsk.ru.

Irina N. Vorozhtsova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Ultrasound and Functional Methods of Examination, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-4706-893X>.

E-mail: vin@cardio-tomsk.ru.

 **Irina L. Bukhovets**, e-mail: bil@cardio-tomsk.ru.

Received 07.08.2024;
review received 24.10.2024;
accepted for publication 26.02.2025.

Поступила 07.08.2024;
рецензия получена 24.10.2024;
принята к публикации 26.02.2025.

Эхографические предикторы хронической болезни почек у детей

О.А. Седашкина^{1, 2}, А.В. Колсанов¹

¹ Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СамГМУ Минздрава России), 443099, Российская Федерация, Самара, ул. Чапаевская, 89

² Самарская областная больница имени В.Д. Середавина, 443095, Российская Федерация, Самара, ул. Ташкентская, 159

Аннотация

Введение. Прогностическая диагностика хронической болезни почек (ХБП) основана на выявлении предикторов заболевания и последующей разработке информационных инструментов, помогающих в работе врачу.

Цель исследования: выявление предикторов ХБП по результатам эхографических исследований у детей.

Материал и методы. Данные получены из одноцентрового ретроспективного когортного исследования (2011–2022 гг.). В основную группу включены 128 детей с ХБП 1–4-й стадии в возрасте от 1 до 17 лет. В группу сравнения вошли 30 детей без диагностированной патологии почек в возрасте от 1 до 17 лет. Медиана возраста составила 6 (5,0–8,0) лет, длительность болезни почек у пациентов – 2 (1,0–3,0) года. Дети двух групп статистически значимо не различались по полу и возрасту. Исследовалось более 50 признаков, в том числе размеры почек, параметры структуры, изменения кровотока на разных уровнях сосудистого дерева почек. Проверены гипотезы о статистической значимости различий показателей, проведен корреляционный анализ, построены модели однофакторной логистической регрессии, выполнен их ROC-анализ. Статистическая обработка проводилась средствами языка Python 3.11. Программное обеспечение предоставлено компанией «Техдепартамент» (Москва).

Результаты. У детей основной группы была повышена эхогенность паренхимы почек, что не характерно для детей группы сравнения. Установлены статистически значимые прямые связи умеренной степени выраженности с результатами ультразвукового исследования (длина почки, $r = 0,369$; ширина почки, $r = 0,407$; толщина паренхимы, $r = 0,367$), с кровотоком в сегментарных артериях в средней трети по результатам цветного доплеровского картирования (ЦДК) ($r = 0,338$) у пациентов с патологией почек. Определена высокая прямая взаимосвязь между сосудистым сопротивлением на разных уровнях кровотока (R_i в стволе и R_i в сегментарных почечных артериях, $r = 0,658$ [0,56; 0,726], $p < 0,001$).

Заключение. Выявленные эхографические предикторы ХБП можно использовать для разработки моделей и номограмм, помогающих врачу определить детей с высоким риском формирования хронической патологии.

Ключевые слова:	хроническая болезнь почек у детей; предикторы; корреляционный анализ; регрессионный анализ; ROC-анализ; эхографические, доплерографические исследования; индекс резистентности; скорость кровотока.
Финансирование:	исследование не имело финансовой поддержки.
Соответствие принципам этики:	протокол исследования с этическим комитетом согласован 12.04.2023 г. (выписка из протокола заседания комитета по биоэтике при СамГМУ № 263). Включение пациентов в исследование осуществляли после подписания законным представителем пациента или детьми старше 14 лет информированного добровольного согласия на проведение обследования и обработку персональных данных.
Для цитирования:	Седашкина О.А., Колсанов А.В. Эхографические предикторы хронической болезни почек у детей. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.</i> 2025;40(1):59–68. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-59-68 .

Ultrasound predictors of chronic kidney disease in children

Olga A. Sedashkina^{1, 2}, Alexander V. Kolsanov¹

¹ Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation

² Samara Regional Hospital named after V.D. Seredavin, 159, Tashkentskaya str., Samara, 443095, Russian Federation

Abstract

Introduction. Prognostic diagnostics of chronic kidney disease is based on the identification of disease predictors and subsequent development of information tools that help in the work of the doctor.

Aim: To identify predictors of chronic kidney disease according to ultrasound results in children.

Materials and Methods. Data are obtained from a single-center retrospective catamnestic cohort study (2011–2022). The main group included 128 children with chronic kidney disease stages 1–4 years of age. The comparison group consisted of 30 children without diagnosed kidney pathology aged 1 to 17 years. The children of the two groups did not statistically differ significantly in gender and age. The informativeness of more than 50 features, including kidney size, structural parameters, changes in blood flow at different levels of the vascular kidney tree were evaluated. Hypotheses about statistical significance of differences in indicators were tested, correlation analysis was performed, univariate logistic regression models were built, and their ROC analysis was performed. Statistical processing was performed using Python 3.11. The software was provided by TechDepartment (Moscow).

Results. The children of the main group had increased echogenicity of kidney parenchyma, which is not characteristic of the children of the comparison group. Reliable direct associations of moderate severity with the results of the ultrasound study (kidney length, $r = 0.369$; kidney width, $r = 0.407$; parenchyma thickness, $r = 0.367$), with blood flow in the segmental arteries in the middle third according to the results of color Doppler mapping ($r = 0.338$) with kidney pathology were established. A high direct relationship between vascular resistance at different levels of blood flow (R_i in the trunk and R_i in the segmentary renal arteries $r = 0.658$ [0.56; 0.726], $p < 0.001$) was determined.

Conclusion. The identified ultrasound predictors of chronic kidney disease can be used to develop models and nomograms to help doctors identify children at high risk of developing chronic disease.

Keywords:	chronic kidney disease in children; predictors; correlation analysis; regression analysis; ROC analysis; ultrasound; Dopplerographic studies; resistance index; blood flow rate.
Funding:	the study did not have financial support.
Compliance with the principles of ethics:	the protocol of the study was agreed with the Ethics Committee on 04/12/2023 (extract from the minutes of the meeting of the Bioethics Committee at SamSMU No. 263). The inclusion of patients in the study was carried out after the signing by the legal representative of the patient or children over 14 years of age of an informed consent.
For citation:	Sedashkina O.A., Kolsanov A.V. Ultrasound predictors of chronic kidney disease in children. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(1):59–68. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-59-68 .

Введение

Нами уже опубликована статья, посвященная потенциальным предикторам хронической болезни почек (ХБП) у детей, среди которых большое значение имеют генетические полиморфизмы, особенности беременности и родов, пренатальные и клинико-диагностические признаки, в том числе мочевые маркеры.

В настоящей статье будут представлены эхографические признаки у детей с ХБП. С помощью методов машинного обучения будет установлено, какие признаки могут являться потенциальными предикторами ХБП, позволяющими более широко использовать их в клинической практике.

Современную медицину невозможно представить без эхографической диагностики. В своей статье

И.В. Дворяковский и соавт. (2022) описывают историю становления ультразвука в медицине [1]. В 1880 г. Пьер и Жак Кюри впервые описали пьезоэлектрический эффект, от которого зависит генерация ультразвукового сигнала (звуковых волн частотой выше 20 000 Гц). Затем П. Ланжевен и К. Шиловский в 1916 г. разработали метод импульсивного эхо, который был применен для обнаружения подводных лодок во время Первой мировой войны. Этот метод является основным в работе прибора SONAR (от англ. «sound navigation and ranging» — звуковая навигация и определение дальности) — гидролокатор. В 1928 г. С.Н. Соколов применил ультразвук для определения внутренних дефектов в металлических изделиях, метод был назван ультразвуковой дефектоскопией, а аппарат — дефектоскопом. История приме-

нения ультразвукового метода в медицине начинается в далеких 1950–1960 гг., когда стали создаваться ультразвуковые аппараты, и с их помощью была продемонстрирована возможность визуализации тканей. Первым врачом, применившим ультразвук в медицинских целях, был психиатр и невропатолог К. Dussik (Австрия), который в 1942 г. описал трансмиссионную технику оценки желудочков мозга.

С 1970-х гг. эхографические исследования стали использоваться в НИИ педиатрии АМН СССР, где заняли достойное место среди других диагностических методов. Эхографическая диагностика бурно развивалась. Были разработаны методики эхографических исследований различных органов, установлены их нормальные возрастные характеристики, доказаны возможности в диагностике многих форм патологии, определены критерии их дифференциальной диагностики [2].

Существует несколько режимов работы для ультразвукового исследования (УЗИ): А, В, М и В-скан. В настоящее время диагностические системы работают в режиме реального времени и позволяют динамически отражать последовательные изображения В-сканирования. В-режим (brightness mode; двумерная эхография) основан на принципе сканирования объекта ультразвуковым лучом, во время которого он движется по поверхности исследуемой области, а отраженные от акустически неоднородных структур сигналы на экране дисплея преобразуются в светящиеся точки, формируя пространственное двумерное изображение. При этом яркость каждой точки соответствует величинам амплитуд возвратных сигналов, создавая на экране так называемое бистабильное изображение, при котором регистрируются только два цвета: черный и белый.

В 1842 г. австрийский физик и математик К. Допплер определил, что при относительном движении источника и приемника излучения регистрируемая частота излучения зависит от скорости их движения. Впервые этот эффект был подтвержден экспериментально в акустическом диапазоне волн в 1845 г. и был назван в честь исследователя. Первые сообщения об использовании эффекта Допплера в медицине относятся к 1956 г., когда был проведен анализ скорости кровотока на основе отражения звуковых волн от эритроцитов. Затем были разработаны доплеровские импульсные системы и визуализация, дуплексные системы эхо-импульсного типа и цветное доплеровское картирование (ЦДК) в режиме реального времени [1, 3].

Новые разработки в механике и электронике датчиков позволили широко использовать в клинической практике надежное сканирующее оборудование с высоким уровнем разрешения по амплитуде эхо-сигналов, отображающее получаемое изображение в серой шкале. Эхографическая диагностика продолжает развиваться, к новым эхографическим методам относятся трех- и четырехмерная эхография, ультразвуковая томография, панорамные, контрастные и внутриорганные исследования, пульсовая инверсионная гармоника, количественная оценка паренхимы органов, эластография, различные варианты доплеровских (в том числе внутрисосудистых) методов.

Применение эхографической диагностики в педиатрии стало важным условием ранней диагностики заболеваний и контроля эффективности лечения. Высокая информативность, безболезненность и безопасность

эхографических методов позволяют использовать метод в любом объеме и с необходимой врачу частотой [4]. Совершенствование ультразвуковых систем, внедрение новых информационных технологий значительно увеличили диапазон диагностических поисков. Например, изучение почечного кровотока доплеровским методом дало возможность расширить оценочные характеристики этого органа при остром и хроническом гломерулонефрите, остром тубулоинтерстициальном нефрите, почечной недостаточности, пиелонефрите, объемных заболеваниях почек, обструктивных уropатиях и многих других патологиях [5].

Допплерографическое исследование почек позволяет визуализировать деформации сосудов (изгибы, извитости, петли), которые могут иметь как врожденный, так и приобретенный характер в случае экстравазального воздействия, например, в результате рубцевания почечной паренхимы при вторичном сморщивании почки. При рубцевании паренхимы почек сосудистые деформации имеют множественный характер. В деформированных сосудах кровотока приобретает турбулентный характер, и в зависимости от формы и выраженности деформации в таких артериях происходят различные изменения кровотока [4, 5]. При исследовании последовательно сканируются почечные артерии в области почечного синуса, на уровне междолевой (проходят в мозговом веществе вдоль пирамид), сегментарной (область центрального эхо-комплекса почки) и дуговой артерий (огивают основания пирамид на границе коркового и мозгового вещества), определяют основные характеристики сосудов и кровотока.

Важными клиническими характеристиками патологии почек являются количественные показатели кровотока, которые рассчитываются с помощью компьютерной программы для сосудистых исследований [1, 4, 5]. Индекс резистентности (Ri) и пульсовой индекс (Pi) позволяют косвенно судить о величине периферического сопротивления. Тестирование кровотока проводится в режиме реального времени (real-time imaging), при этом возможно оценить функциональное состояние нефрона. При ЦДК, которое является результатом совмещения двумерной эхографии и традиционной импульсной доплерометрии и обеспечивает отображение доплеровского сигнала кровотока различными цветами в режиме реального времени, в режиме энергетического и/или скоростного кодирования оценивается структура артериального рисунка, его равномерность, наличие участков обеднения или разрежения. Ультразвуковые сигналы, представляющие собой серию временных сдвигов, усиливаются и суммируются. В результате этого процесса рассчитывается средняя скорость движущихся объектов (эритроцитов), и соответственно этому определяется средняя частота доплеровского частотного сдвига, которая кодируется цветом в зависимости от направления движения. При ЦДК оцениваются три параметра кровотока одновременно: направление, скорость и характер (однородность и турбулентность) [4, 5].

В детском возрасте в структуре ХБП преобладает обструктивный пиелонефрит, развивающийся при врожденных аномалиях органов мочеполовой системы (АОМС) [6]. АОМС может включать не только изменение структуры почек и мочевых путей, но и нарушение формирования сосудов, при котором особенно страдает микроциркуляторное русло [7].

С другой стороны, в генезе формирования нарушения структуры сосудистой стенки имеет значение дисплазия соединительной ткани, проявляющаяся нарушением опорного соединительнотканного каркаса в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, снижением содержания отдельных видов коллагена или нарушением их соотношения [8, 9]. Изменение структуры сосудистой стенки с нарушением перфузии питательных веществ приводит к ишемии и трофическим нарушениям в органе. При дисплазии соединительной ткани претерпевают изменения сосуды разного уровня: от функционального состояния сосудов среднего и мелкого калибра, до органического, обусловленного аневризмами и стенозами почечных сосудов, и от этого зависит клиническая картина и темпы прогрессирования заболевания [10]. Дисплазия соединительной ткани с высокой частотой выявляется у детей с почечной патологией [11, 12]. Современная нефрология активно развивается благодаря достижениям техники и улучшению диагностического качества визуализирующих методик.

Мы занимаемся разработкой информационных моделей ХБП у детей и информационных систем для оценки индивидуального риска развития этого заболевания. Для этого необходимо оценить информативность каждого из потенциальных предикторов, в том числе и результаты эхографического исследования.

Цель исследования: выявление предикторов ХБП по результатам эхографических исследований у детей.

Материал и методы

Работа выполнена на кафедре факультетской педиатрии Самарского государственного медицинского университета и на базе ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина» (главный врач – профессор С.Ю. Пушкин). До формирования материалов исследования проведен расчет достаточного количества детей в выборке больных ХБП по методике N. Fox (2007)¹, которая составила 88 человек.

В исследование включены 158 детей. В основную группу вошли 128 детей в возрасте от 1 до 17 лет, 88 девочек (68,8%) и 40 мальчиков (31,2%) с установленным нозологическим диагнозом поражения почек на различных стадиях ХБП. Группа сравнения представлена 30 детьми в возрасте от 1 до 17 лет, 18 девочек (60,0%) и 12 мальчиков (40,0%) без диагностированной ХБП. Медиана возраста в основной группе составила 6 [5,0; 8,0] лет, в контрольной группе – 5 [5,0; 6,75] лет, $p = 0,148$. Длительность болезни почек у пациентов – 2 (1,0–3,0) года. Отслеживание результатов проводилось один раз в 6 мес. или чаще при обращении за медицинской помощью. Дети статистически значимо не различались по полу и возрасту, группы являлись репрезентативными.

Пациенты с ХБП были распределены на две подгруппы: пациенты с неиммунными болезнями (разными формами пиелонефрита, тубулоинтерстициальным нефритом, в том числе в исходе гемолитико-уремического синдрома, с АОМС, поликистозной болезнью почек и с иммуноопосредованными заболеваниями почек (первичный нефротический синдром, Ig A-нефропатия, системная красная волчанка с волчаночным нефритом, рис. 1).



Рис. 1. Формирование исследуемых групп
Fig. 1. Studied groups formation

¹ Fox N., Hunn A., Mathers N. Sampling and sample size calculation. – Yorkshire & the Humber: The NIHR RDS for the East Midlands. 2007:41.

В клинической практике ранние стадии ХБП диагностируется редко, что связано с отсутствием или неспецифичностью симптомов при манифестации заболевания: хроническая интоксикация (60%), рецидивирующие боли в животе (53,8%), микционные нарушения (46,3%), мышечная слабость (28,8%), реже – положительный симптом Пастернацкого (25%), повышение артериального давления (12,5%), пастозность век по утрам (6%). Нередко диагностируется ХБП в поздней стадии, когда ведущее место в клинической картине занимают осложнения (анемия, нарушение фосфорно-кальциевого обмена, деформация скелета, низкий рост). У 52% детей с ХБП отмечается астеническое телосложение, часто наблюдаются интоксикация (85,9%), общая слабость (94,1%), нарушение пищеварения (84,7%) и боли в животе (57,6%).

Диагноз ХБП верифицировался по диагностическим критериям современной классификации, согласно клиническим рекомендациям KDIGO 2003, 2012, 2020 [6], рекомендациям Союза педиатров России, утвержденным МЗ РФ в 2012 и 2021 гг., Международной статистической классификации болезней X пересмотра.

Проанализирована медицинская документация детей за 2011–2021 гг. – истории развития новорожденных (форма 097/у), истории болезни детей (форма № 003/у), амбулаторные карты (форма № 112). Всем детям проведено комплексное нефрологическое и урологическое обследование, выполнены клинические, биохимические исследования крови и мочи, инструментальные исследования: эхографическое, доплерографическое, рентгенологическое, включая экскреторную урографию и микционную цистографию.

В базу данных основной группы детей и группы сравнения включены результаты эхографического исследования, в том числе доплерографического исследования сосудов почек. Ультразвуковая диагностика в серошальном В-режиме проводилась на аппарате «Logiq E9» (General Electric, США) с помощью трех видов датчиков: М5S, М6С, 9L. Исследовалось более 50 признаков, в том

числе размеры почек, параметры структуры, изменения кровотока на разных уровнях сосудистого дерева почек.

Первичное формирование базы данных и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Excel (Microsoft Office 365). Для проверки нормальности распределений количественных показателей применялся критерий Шапиро – Уилка. Поскольку распределение большинства признаков не соответствовало нормальному, для их описания использовались медиана и квартили ($Me [Q1; Q3]$). Для проверки гипотез о различиях количественных показателей в двух независимых группах применялся U-критерий Манна – Уитни. Сравнение номинальных данных в двух независимых группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Для определения количественной меры эффекта категориальных признаков использовался показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для определения связи между количественными признаками применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r) с 95% ДИ. Для выявления количественных предикторов ХБП использовались однофакторные модели логистической регрессии. Для оценки диагностической эффективности и операционных характеристик выявленных предикторов применялся ROC-анализ с определением «точек отсечения» для количественных показателей по критерию Юдена. Критический уровень статистической значимости при проверке гипотез составлял 0,05.

Статистическая обработка проводилась средствами языка Python 3.11, программное обеспечение представлено компанией «Техдепартамент» (Москва).

Результаты

В таблице 1 приведены результаты сравнения качественных переменных у детей двух групп. У детей с ХБП была повышена экзогенность паренхимы почек, что не характерно для детей группы сравнения.

Таблица 1. Сравнение качественных переменных у детей двух групп

Table 1. Comparison of qualitative variables in children of two groups

Переменные	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)	p	ОШ [ДИ]
Пол	–	–	0,392	0,68 [0,3; 1,54]
девочки	88 (68,8)	18 (60,0)	–	–
мальчики	40 (31,2)	12 (40,0)	–	–
УЗИ почек				
Повышенная экзогенность паренхимы почки:	42 (32,8)	0 (0)	0,001	–
Умеренно повышена	26 (20,3)	0 (0)		
Сильно повышена	16 (12,5)	0 (0)		

В таблице 2 представлены значения количественных признаков в двух группах детей и результаты проверки гипотезы об их статистических различиях. Эхографическое исследование почек выполнялось в острый период заболевания или при обострении воспалительного процесса и отеке ткани почек у детей с ХБП, поэтому наблюдалось увеличение размеров обеих почек и толщины паренхимы. В более поздние сроки у части детей с ХБП регистрировалось уменьшение толщины или неравномерность толщины паренхимы пораженной почки. Кроме этого, выявлялось нарушение гемодинамики в виде снижения скорости кровотока по сегментарным почечным артериям,

чаще в верхней трети почки и с тенденцией к снижению скорости кровотока в средней и нижней трети почки.

Следующим этапом исследования стал корреляционный анализ ХБП и эхографических признаков (табл. 3). Оценка статистических взаимосвязей патологии почек с инструментальными данными (см. табл. 3) показала достоверные прямые связи умеренной степени выраженности с результатами ультразвукового исследования (длина почки, $r = 0,369$; ширина почки, $r = 0,407$; толщина паренхимы, $r = 0,367$), с кровотоком в сегментарных артериях в средней трети, согласно результатам ЦДК ($r = 0,338$). Причем определена высокая прямая взаимосвязь между

Таблица 2. Сравнение структурных и доплерографических (количественных) переменных по результату эхографического исследования у детей двух групп

Table 2. Comparison of structural and Dopplerographic (quantitative) variables by findings in children of the two groups

Переменные	Основная группа, n = 128	Группа сравнения, n = 30	p
Возраст, лет	6,0 [5,0; 8,0]	5,0 [5,0; 6,75]	0,148
УЗ-исследование			
Длина правой почки, мм	84,0 [76,75; 111,0]	79,0 [76,25; 83,0]	0,078
Длина левой почки, мм	86,0 [76,75; 97,25]	83,5 [77,0; 87,0]	0,044
Ширина правой почки, мм	44,0 [39,0; 50,0]	42,5 [3,0; 49,25]	0,775
Ширина левой почки, мм	44,0 [36,0; 51,0]	37,5 [33,62; 45,5]	0,028
Толщина паренхимы правой почки, мм	15,5 [13,0; 18,0]	14,5 [12,25; 1,0]	0,037
Толщина паренхимы левой почки, мм	17,0 [13,0; 18,0]	15,0 [12,0; 17,0]	0,037
ЦДК сосудов почек			
Скорость кровотока в стволе (воротах) почечной артерии, мм/с	0,9 [0,76; 1,0]	0,78 [0,69; 1,15]	0,224
Скорость кровотока по сегментарным почечным артериям в верхней трети, мм/с	0,45 [0,44; 0,56]	0,54 [0,45; 0,66]	0,007
Скорость кровотока по сегментарным почечным артериям в средней трети, мм/с	0,41 [0,33; 0,47]	0,4 [0,3; 0,42]	0,062
Скорость кровотока по сегментарным почечным артериям в нижней трети, мм/с	0,5 [0,34; 0,58]	0,54 [0,36; 0,58]	0,906
Скорость кровотока в междолевых артериях, мм/с	0,4 [0,31; 0,42]	0,41 [0,32; 0,43]	0,574
Ri в стволе (воротах) почечной артерии	0,63 [0,57; 0,82]	0,59 [0,56; 0,78]	0,290
Ri по сегментарным почечным артериям в верхней трети	0,56 [0,47; 0,63]	0,56 [0,47; 0,6]	0,805
Ri по сегментарным почечным артериям в средней трети	0,54 [0,48; 0,6]	0,54 [0,48; 0,6]	0,897
Ri по сегментарным почечным артериям в нижней трети	0,54 [0,5; 0,59]	0,56 [0,49; 0,6]	0,761
Ri в междолевых артериях	0,59 [0,5; 0,6]	0,59 [0,5; 0,6]	0,973

Примечание: ЦДК – цветное доплеровское картирование.

Таблица 3. Оценка корреляционных связей эхографических предикторов с хронической болезнью почек

Table 3. Evaluation of correlations of ultrasound predictors with CKD

Предикторы	Коэффициент корреляции [ДИ]	p
Длина почки	0,369 [0,259; 0,505]	< 0,01
Ширина почки	0,407 [0,292; 0,495]	< 0,01
Толщина паренхимы	0,367 [0,241; 0,462]	< 0,01
Кровоток в сегментарных артериях в верхней трети	0,221 [0,081; 0,339]	0,005
Кровоток в сегментарных артериях в средней трети	0,338 [0,209; 0,438]	< 0,01

сосудистым сопротивлением на разных уровнях кровотока (Ri в стволе и Ri в сегментарных почечных артериях, $r = 0,658$ [0,56; 0,726], $p < 0,001$), что может свидетельствовать о внутриорганном повышении давления.

Затем мы проверили гипотезу о том, могут ли какие-либо эхографические предикторы развития ХБП иметь самостоятельное значение в диагностике этого заболевания (табл. 4). Согласно результатам ROC-анализа, увеличение размеров, структура паренхимы почек, скорость кровотока по сегментарным артериям не имеют столь

выраженного диагностического значения (AUC от 0,618 до 0,656).

В динамике структурных изменений почки при прогрессировании ХБП заслуживает внимания толщина паренхимы почки, которая может быть самостоятельным предиктором ХБП. Обе группы статистически значимо различались по данной переменной ($p = 0,04$), точка отсечения равна 16 мм. В основной группе почти у половины детей выявлено уменьшение паренхимы почек ≤ 16 мм (63 (49,22%), ОШ = 2,41 [1,03; 5,66], $p = 0,04$).

Таблица 4. Результаты ROC-анализа разделяющих переменных

Table 4. Results of ROC- analysis of separating variables

Переменная	ROC-AUC	Чувствительность, %	Специфичность, %
Длина почки	0,618 [0,539; 0,704]	53,9 [46,6; 61,8]	66,7 [51,7; 81,0]
Ширина почки	0,629 [0,533; 0,708]	55,5 [48,1; 62,8]	66,7 [52,0; 80,0]
Паренхима почки	0,622 [0,527; 0,704]	50,8 [43,3; 58,1]	70,0 [55,6; 83,3]
Скорость кровотока по сегментарным артериям (в верхней трети)	0,656 [0,572; 0,742]	60,0 [44,4; 75,0]	61,7 [54,3; 69,2]

На рисунке 2 представлены графики оценки качества предиктора на примере толщины паренхимы левой почки (SR-паренхима).

Далее для подтверждения ценности предикторов ХБП был проведен анализ с применением однофакторной логистической регрессии (табл. 5). Статистически значимый

коэффициент детерминации определен для таких признаков, как размеры и структура почек по результатам УЗИ.

Многофакторный регрессионный анализ показал, что факторами риска ХБП при совместной регистрации является скорость кровотока по сегментарным артериям в

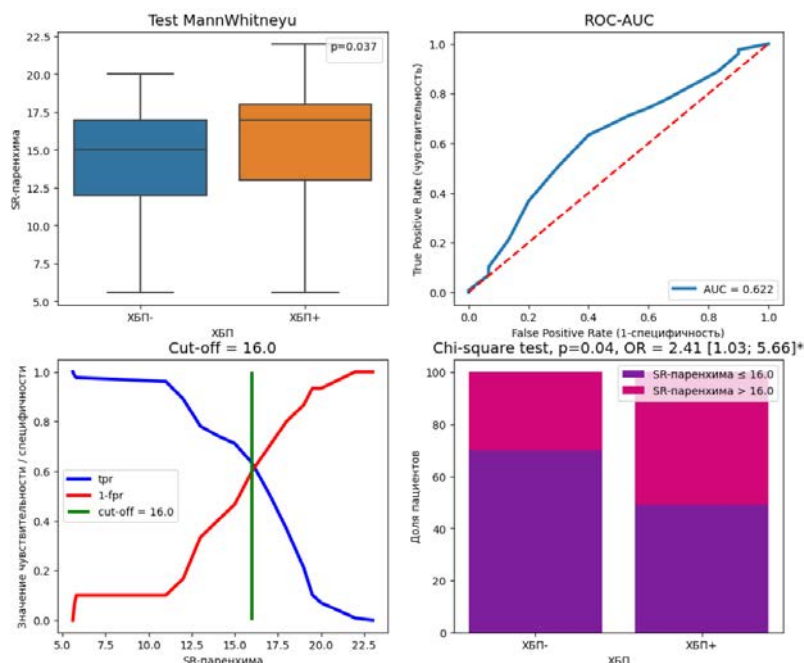


Рис. 2. Графики оценки качества предиктора «паренхима почки» на примере толщины паренхимы левой почки (SR-паренхима), где «ХБП–» группа контроля, «ХБП+» основная группа, точка отсечения (cut-off) равна 16 мм
Fig. 2. Graphs of quality assessment of the predictor “renal parenchyma” on the example of left renal parenchyma thickness (SR-parenchyma), where “CKD–” control group, “CKD+” main group, cut-off point is 16 mm

верхней трети почки ($B = 2,926$). В таблице 6 представлены результаты комплексного анализа эхографических предикторов ХБП разными статистическими методами. Сравнение групп предикторов указывает на среднюю роль эхографических предикторов в прогнозировании ХБП.

Обсуждение

Проведя анализ важности эхографических признаков в качестве предикторов ХБП у детей, нужно отметить их среднюю значимость как факторов, прогнозирующих ХБП. Вероятно, это связано с тем, что эхографические признаки не являются ранними и появляются уже при длительно текущем хроническом процессе в почках.

Авторы сообщают об обеднении кровотока, когда он не прослеживался до капсулы почки, при ХБП у детей. Это свидетельствует о значительной ишемии коркового слоя и отражает тяжелые сосудистые изменения в виде склероза, гиалиноза мелких артерий с сужением их просвета [13–15]. На рисунке 3 (а, б) представлены результаты ЦДК и эхографии ребенка после операции по коррекции мегауретера, которую провели 6 мес. назад. На фото почка уменьшена в размере, прослеживается нечеткость и истончение паренхимы, нечеткость корково-мозговой дифференцировки, кровотоков в пораженной почке резко обеднен (3а); для сравнения представлены фото коллатеральной почки (3б).

Таблица 5. Результаты анализа с применением однофакторной логистической регрессии

Table 5. Results of the analysis using one-factor logistic regression

Факторы	B	Exp (B) [95% ДИ]	R ²	p
Длина почки	0,029	1,029 [1,006; 1,053]	0,041	0,014
Ширина почки	0,046	1,047 [1,005; 1,091]	0,032	0,030
Паренхима почки	0,12	1,127 [1,012; 1,256]	0,030	0,03
Скорость кровотока по сегментарным артериям в верхней трети почки	2,926	18,653 [0,603; 577,031]	0,018	0,095

Таблица 6. Результаты комплексного анализа эхографических предикторов хронической болезни почек

Table 6. Results of complex analysis of ultrasound predictors of CKD

Предикторы	Результат проверки гипотезы о различии	Результат корреляционного анализа	Результат ROC-анализа	Результат однофакторного регрессионного анализа
Размеры почки	++	++	++	++
Толщина паренхимы почки	++	++	++	++
Повышенная эхогенность паренхимы почки	++			
Скорость кровотока по сегментарным почечным артериям в верхней трети	++	++	++	+

Примечание: [++] – средняя обоснованность предикторного фактора, $p < 0,01$ или ROC-AUC от 0,7 до 0,8; [+] – слабая обоснованность предикторного фактора, $p < 0,05$.

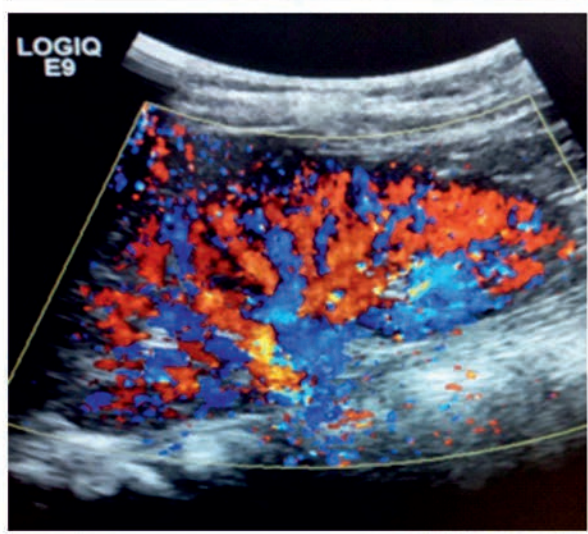
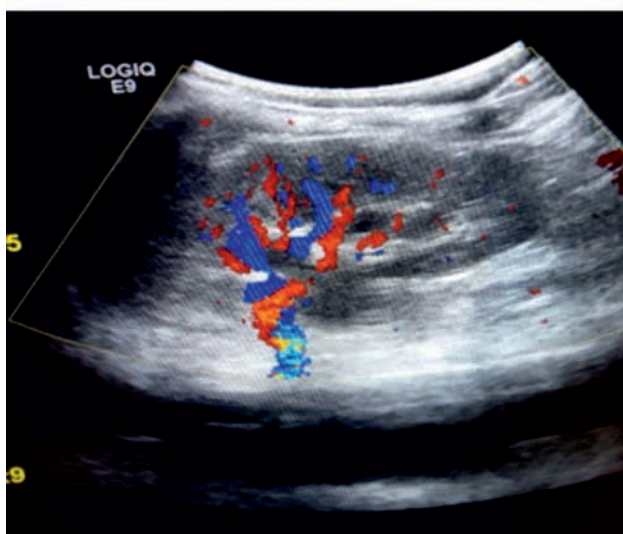
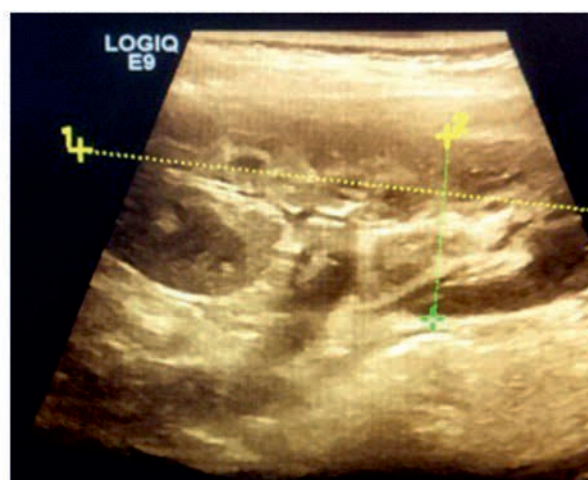
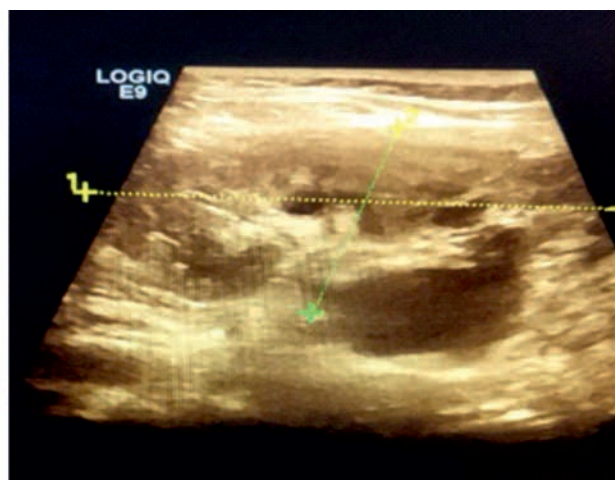


Рис. 3а. На стороне поражения визуализируется уменьшение размеров почки, размытость кортико-мозгового слоя, дилатация чашечно-лоханочной системы. При ЦДК сосудов почки резкое обеднение рисунка
Fig. 3a. On the side of the lesion there is a decrease in the kidney size, blurring of the cortico-cerebral layer, dilatation of the calycho-lochanous system. In Doppler of renal vessels, there is a sharp depletion of the pattern

Рис. 3б. Эхографические данные коллатеральной почки (представлены для сравнения, фото из собственного архива)
Fig. 3b. Echographic data of the collateral kidney (presented for comparison, photo from own archive)

Эхографическими предикторами ХБП у детей являются маркеры, выявляемые при ультразвуковом и доплерографическом исследовании почек. Исследование позволяет визуализировать сосуды с оценкой их архитектоники, провести морфометрию, диагностировать локальные и диффузные нарушения внутривисочечной гемодинамики. ЦДК позволяет оценить три параметра кровотока одновременно: направление, скорость и характер (однородность и турбулентность). При этом исключается возможность «наслаивания» друг на друга близлежащих сосудов, имеющих различные типы кровотока [16].

Мы выявили, что в режиме доплерографии наиболее важными характеристиками внутривисочечной гемодинамики являются линейные показатели скорости кровотока (систолическая и диастолическая скорости кровотока), позволяющие косвенно судить о состоянии и величине периферического сосудистого сопротивления, что согласуется с литературными данными [15, 16]. Важными потенциальными маркерами ХБП у детей являются изменения длины, ширины и толщины паренхимы почки

на стороне поражения. Данный признак появляется при формировании склероза паренхимы почек, позже доплерографических переменных. Эхографические методы диагностики дают возможность оценить не только структурные, но и функциональные характеристики почек, в том числе и у больных без явных клинических проявлений ХБП, что позволяет использовать данный метод для ранней диагностики, прогнозирования и оценки прогрессирования заболевания [16].

Таким образом, в данном исследовании установлен ряд признаков, полученных при эхографическом исследовании в качестве предикторов ХБП. В последующих материалах мы сделаем акцент на прогнозировании, опираясь на информативные предикторы ХБП, выявленные в данной работе. Разработка и внедрение в систему здравоохранения информационных средств поддержки принятия врачебных решений [17–19] позволит улучшить отбор детей с риском развития прогрессирующего течения заболевания почек и своевременно направить их к нефрологу.

Литература / References

1. Дворяковский И.В., Труханов А.И., Дворяковская Г.М., Смирнов И.Е. Ультразвуковая диагностика в педиатрии: история и достижения. *Российский педиатрический журнал*. 2022;25(1):66–72. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-1-66-72>.
2. Dvoryakovskiy I.V., Trukhanov A.I., Dvoryakovskaya G.M., Smirnov I.E. Ultrasound diagnostics in pediatrics: history and achievements. *Russian Pediatric Journal*. 2022;25(1):66–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-1-66-72>.
3. Wang S., Hossack J.A., Klibanov A.L. From anatomy to functional and molecular biomarker imaging and therapy: ultrasound is safe, ultrafast, portable, and inexpensive. *Invest. Radiol*. 2020;55(9):559–572. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000675>.
4. Zhang Y., Demosthenous A. Integrated circuits for medical ultrasound applications: imaging and beyond. *IEEE Trans. Biomed. Circuits Syst*. 2021;15(5):838–858. <https://doi.org/10.1109/TBCAS.2021.3120886>.
5. Пыков М.И., Гуревич А.И., Ватолин К.В., Быкова О.К., Озерская И.А. Измерения в детской ультразвуковой диагностике. Справочник. М: ВИДАР; 2018:96. ISBN 978-5-88429-240-6.
6. Rykov M.I., Gurevich A.I., Vatolin K.V., Bykova O.K., Ozerskaya I.A. Measurements in pediatric ultrasonography. Reference book. M: VIDAR; 2018:96. (In Russ.). ISBN 978-5-88429-240-6.
7. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб: СОТИС; 1997:718. ISBN 5-85503-115-2.
8. Parayan A.V., Savenkova N.D. Clinical nephrology of pediatric age. St. Petersburg: SOTIS; 1997:718. (In Russ.). ISBN 5-85503-115-2.
9. Mallamaci F., Tripepi G. Risk factors of chronic kidney disease progression: between old and new concepts. *J. Clin. Med*. 2024;13(3):678. <https://doi.org/10.3390/jcm13030678>.
10. Chen T.K., Knicely D.H., Grams M.E. chronic kidney disease diagnosis and management: a review. *JAMA*. 2019;322(13):1294–1304. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14745>.
11. Кутырло И.Э., Савенкова Н.Д. САКУТ – синдром у детей. *Нефрология*. 2017;21(3):18–24. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-3-18-24>.
12. Kutyrlo I.E., Savenkova N.D. CAKUT – syndrome in children. *Nephrology*. 2017;21(3):18–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-3-18-24>.
13. Игнатова М.С., Маковецкая Г.А., Мазур Л.И. Болезни органов мочевой системы у детей. Самара: Асгард; 2017:224.
14. Ignatova M.S., Makovetskaya G.A., Mazur L.I. Urinary tract diseases in children. Samara: Asgard; 2017:224. (In Russ.).
15. Иванова И.И., Коваль Н.Ю. Хронический пиелонефрит у детей с разными диспластическими фенотипами. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022;67(5):68–71. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-5-68-71>.
16. Ivanova I.I., Koval N.Yu. Chronic pyelonephritis in children with different dysplastic phenotypes. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022;67(5):68–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-5-68-71>.
17. Вафоева Н.А. Влияние заболеваний почечных показателей центральной гемодинамики. *Scientific progress*. 2021;2(2):121–127. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-zabolevaniy-pochek-na-pokazateli-tsentralnoy-gemodinamiki> (25.02.2025).
18. Vafoeva N.A. Influence of kidney diseases on indicators of central hemodynamics. *Scientific progress*. 2021;2(2):121–127. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-zabolevaniy-pochek-na-pokazateli-tsentralnoy-gemodinamiki> (25.02.2025).
19. Lameire N.H., Levin A., Kellum J.A., Cheung M., Jadoul M., Winkelmayer W.C. et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int*. 2021;100(3):516–526. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.028>.
20. Черкасов Н.С., Давыдова О.В., Дербенева Л.И., Луценко Ю.А. Ренокардиальный синдром у ребенка с ненаследственной дисплазией соединительной ткани. *PMЖ. Мать и дитя*. 2021;4(2):184–188. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-2-184-188>.
21. Cherkasov N.S., Davydova O.V., Dербенева L.I., Lutsenko Yu.A. Renocardiac syndrome in a child with non-inherited connective tissue disease. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(2):184–188. (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-2-184-188>.
22. Walawender L., Becknell B., Matsell D.G. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: defining risk factors of disease progression and determinants of outcomes. *Pediatr. Nephrol*. 2023;38(12):3963–3973. <https://doi.org/10.1007/s00467-023-05899-w>.
23. Седашкина О.А., Порецкова Г.Ю., Маковецкая Г.А. Полиморфизмы генов ренин-ангиотензиновой системы: значение в прогрессировании хронической болезни почек у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2023;23(2):89–94. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-2-89-94>.
24. Sedashkina O.A., Poretskova G.Yu., Makovetskaya G.A. Polymorphisms of genes of the renin-angiotensin system: significance in the progression of chronic kidney disease in children. *Russian Pediatric Journal*. 2023;23(2):89–94. (In Russ.). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-2-89-94>.
25. Ольхова Е.Б. Эхографические аспекты нефросклероза детей. *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии*. 2000;2:136–142. eLIBRARY ID: 10476.
26. Olkhoa E. B. Ekhograficheskiye aspekty nefroskleroza detey. *Ultrazvukovaya diagnostika v akusherstve, ginekologii i pediatrii*. 2000;2:136–142. (In Russ.). eLIBRARY ID: 10476.
27. Колсанов А.В., Авдеева Е.В. Нейрокомпьютерный интерфейс: фундаментальные и клинические аспекты развития и применения технологии. *Наука и инновации в медицине*. 2017;2(4):6–12.
28. Kolsanov A.V., Avdeeva E.V. Brain-computer interface: fundamental and clinical aspects of development and implication of the technology. *Science and Innovations in Medicine*. 2017; 2(4): 6–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2017-0-4-6-12>.
29. Захаров А.В., Пятин В.Ф., Колсанов А.В., Повереннова И.Е., Сергеева М.С., и др. Использование виртуальной реальности в качестве средства ускорения двигательной реабилитации пациентов после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения. *Наука и инновации в медицине*. 2016; 1(3): 62–66.
30. Zakharov A.V., Pyatin V.F., Kolsanov A.V., Poverennova I.E., Sergeeva M.S., et al. Using virtual reality as a method of accelerated rehabilitation among the patients after stroke. *Science and Innovations in Medicine*. 2016; 1(3): 62–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2016-0-3-62-66>.
31. Колсанов А.В., Седашкина О.А., Постников М.А., Маковецкая Г.А., Ромаданова Е.М., Копосова Е.В. и др. Скрининг хронической болезни почек у детей с помощью алгоритмов машинного обучения. *Менеджер здравоохранения*. 2024;5:75–83. <http://dx.doi.org/10.21045/1811-0185-2024-5-75-84>.
32. Kolsanov A.V., Sedashkina O.A., Postnikov M.A., Makovetskaya G.A., Romadanova E.M., Kuposova E.V. et al. Screening chronic kidney disease in children with machine learning algorithms. *Menedzher zdravooxraneniya*. 2024;5:75–83. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.21045/1811-0185-2024-5-75-84>.

Информация о вкладе авторов

Седашкина О.А. – обзор публикаций по теме, проведение исследования, статистическая обработка полученных данных, написание статьи.

Колсанов А.В. – разработка дизайна статьи, выбор тематики, литературное редактирование.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Sedashkina O.A. – review of publications on the topic, conducting research, statistical processing of the obtained data, writing the article.

Kolsanov A.V. – article design development, choice of topic, literary editing.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Сведения об авторах

Седашкина Ольга Александровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской педиатрии, СамГМУ Минздрава России; врач-нефролог, Самарская областная больница им. В.Д. Середавина, Самара, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-2864-6885>.

E-mail: sedashkina@inbox.ru.

Колсанов Александр Владимирович, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, профессор РАН, ректор СамГМУ Минздрава России, заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом медицинских информационных технологий, СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-4144-7090>.

E-mail: a.v.kolsanov@samsmu.ru.



Седашкина Ольга Александровна,

e-mail: sedashkina@inbox.ru.

Поступила 05.07.2024;
рецензия получена 19.02.2025;
принята к публикации 26.02.2025.

Information about the authors

Olga A. Sedashkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics, Samara State Medical University; Doctor - Nephrologist, Samara Regional Hospital named after V.D. Seredavin. V.D., Samara, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-2864-6885>.

E-mail: sedashkina@inbox.ru.

Alexander V. Kolsanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Rector, Samara State Medical University, Head of the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy with the Course of Medical Information Technologies, Samara, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-4144-7090>.

E-mail: a.v.kolsanov@samsmu.ru.



Olga A. Sedashkina, e-mail: o.a.sedashkina@samsmu.ru.

Received 05.07.2024;
review received 19.02.2025;
-accepted for publication 26.02.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-69-76>
УДК 616.124.3-073.43-053.2

Амплитуда систолического смещения плоскости фиброзного кольца трикуспидального клапана в оценке сократимости правого желудочка у детей

А.В. Сморгон, А.А. Соколов, М.В. Солдатенко

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Эхокардиографическая оценка сократимости правого желудочка (ПЖ) является сложной задачей из-за его особой формы. Чаще всего для определения сократимости ПЖ используются два показателя: амплитуда систолического смещения плоскости фиброзного кольца трикуспидального клапана (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE) и изменение площади фракции (fractional area change, FAC) ПЖ. Корректность использования TAPSE в последнее время все чаще подвергается сомнению.

Цель исследования: изучить связь TAPSE с сократимостью ПЖ, изменением объемов правых камер у детей с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП) в процессе хирургического лечения, а также оценить взаимосвязь TAPSE с показателями антропометрии.

Материал и методы. Исследование выполнено на основании ретроспективного анализа двумерных (2D) эхокардиографических данных. Референтным методом для оценки сократимости ПЖ была трехмерная эхокардиография (3D-эхо).

Результаты. По результатам ретроспективного корреляционного анализа данных эхокардиографии у 729 здоровых детей в возрасте 1–17 лет и 120 детей с ДМПП того же возраста установлена максимальная взаимосвязь TAPSE с возрастом ($r = 0,54$) и антропометрическими данными ($r = 0,59$). Отмечена достаточно высокая корреляция между линейными размерами правого предсердия (ПП) и ПЖ ($r = 0,59$). Корреляция TAPSE и фракции выброса (ФВ) ПЖ, по данным 3D-эхо, отсутствовала в контрольной группе и у детей с ДМПП. Показатель был оценен в ближайшем будущем (6 дней) и в отдаленный период (1–3 года) после хирургической коррекции у 60 детей с ДМПП и у 30 детей с коарктацией аорты (КоА). На всех этапах после операции значение TAPSE снижалось у всех прооперированных пациентов, не восстанавливалось через 1 год и не имело корреляционной связи с ФВ ПЖ, согласно данным 3D-эхо.

Выводы. У детей без структурной патологии сердца показатель TAPSE не отражает сократимость ПЖ и зависит от антропометрических данных, линейных размеров правых камер. У детей с ДМПП TAPSE в большей мере характеризует объемную перегрузку правых камер, чем сократимость ПЖ. Сократимость ПЖ у детей после кардиохирургических операций не может быть корректно оценена с использованием TAPSE.

Ключевые слова:	TAPSE; дефекты межпредсердной перегородки; коарктация аорты; правый желудочек; 3D-эхокардиография; дети.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие было получено от всех пациентов.
Для цитирования:	Сморгон А.В., Соколов А.А., Солдатенко М.В. Амплитуда систолического смещения плоскости фиброзного кольца трикуспидального клапана в оценке сократимости правого желудочка у детей. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.</i> 2025;40(1):69–76. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-69-76 .

The use of tricuspid annular plane systolic excursion in assessment of right ventricular contractility in children

Andrey V. Smorgon, Alexander A. Sokolov, Michail V. Soldatenko

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС),
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Echocardiographic assessment of the contractility of the right ventricle (RV) is a difficult task due to its special shape. Two indicators are most often used to assess pancreatic contractility: the amplitude of the systolic displacement of the plane of the fibrous ring of the tricuspid valve and right ventricular fractional area change (FAC) due to good reproducibility and ease of measurement. The correctness of using TAPSE has been increasingly questioned lately.

Aim: To study the association of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) with pancreatic contractility, changes in the volume of the right chambers in children with atrial septal defect (ASD) during surgical treatment. To evaluate the relationship of TAPSE with the indicators of anthropometry.

Material and Methods. The examination was performed on the basis of a retrospective analysis of two-dimensional echocardiographic data. Three-dimensional echocardiography (3D echo) was the reference method for assessing RV contractility.

Results. Based on a retrospective correlation analysis of echocardiography data in 729 healthy children aged 1–17 years and 120 children with ASD of the same age, it was found that the maximum relationship between TAPSE was observed with age ($r = 0.54$) and anthropometric data ($r = 0.59$). There was a fairly high correlation between the linear dimensions of the right atrium and the right ventricle ($r = 0.59$). The correlation of TAPSE and RV ejection fraction (EF) according to 3D echo data was absent in the control group and in children with ASD. The indicator was evaluated in the near future (6 days) and in the long term (1–3 years) after surgical correction in 60 children with ASD and 30 with coarctation of the aorta. At all stages after surgery, the indicator decreased in all operated patients, did not recover after 1 year and had no correlation with the pancreatic ejection fraction according to 3D echo data.

Conclusions. In children without structural pathology of the heart, the TAPSE indicator does not reflect the contractility of the right ventricle and depends on anthropometric data and the linear dimensions of the right chambers. TAPSE in ASD children was more depended by volumetric overload of the right chambers than by contractility of the right ventricle. Contractility of the right ventricle in children after cardiac surgery cannot be correctly assessed using TAPSE.

Keywords:	tricuspid annular plane systolic excursion; TAPSE; atrial septal defects; coarctation of the aorta; 3D transthoracic echocardiography, right ventricle.
Funding:	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
Compliance with ethical standards:	informed consent was obtained from all patients.
For citation:	Smorgon A.V., Sokolov A.A., Soldatenko M.V. The use of tricuspid annular plane systolic excursion in assessment of right ventricular contractility in children. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(1):69–76. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-69-76 .

Введение

Эхокардиографическая оценка объемов и функции правого желудочка (ПЖ) является трудной задачей, что обусловлено его сложной анатомией. Существует несколько подходов к оценке ПЖ. Самым простым и распространенным способом оценки является двумерная (2D) трансторакальная эхокардиография, измеряющая суррогатные показатели, такие как систолическое движение фиброзного кольца трехстворчатого клапана (TAPSE), изменение площади фракции ПЖ (FACпж) и тканевая доплеровская скорость латеральной стороны плоскости трехстворчатого клапана. Однако как объемы, так и функции лучше оцениваются с помощью 3D-эхокардиографии (3D-эхо) и магнитно-резонансной томографии сердца (МРТ). Эхокардиографическими способами оцен-

ки контрактильности ПЖ являются визуально полуколичественное и относительно количественное измерение (FAC), метод тканевого доплера, смещение плоскости трикуспидального клапана, оценка глобального стрейна ПЖ, 3D-эхо.

Дополнительным способом считается полуколичественный анализ из апикальной 4-камерной позиции. ПЖ считается нормальных размеров, когда он меньше 2/3 размера левого желудочка (ЛЖ), при условии, что ЛЖ нормального размера. ПЖ немного увеличен, когда он превышает 2/3 ЛЖ; умеренно увеличен – в случае сопоставимых размеров с ЛЖ; резко расширен – в ситуации преобладания над ЛЖ [1, 2].

Измерение скорости систолического движения (S') фиброзного кольца трикуспидального клапана является одним из наиболее надежных и воспроизводимых мето-

дов оценки систолической функции ПЖ. S' положительно коррелирует с фракцией выброса (ФВ) ПЖ, рассчитанной методом MPT [3]. Следует учитывать, что S' является величиной, зависящей от нагрузки, и требует коррекции, когда частота сердечных сокращений (ЧСС) составляет менее 70 или более 100.

Систолическая экскурсия плоскости трехстворчатого кольца (TAPSE) коррелирует с ФВ ПЖ, оцененной с помощью радионуклидной вентрикулографии или MPT [4]. TAPSE зависит от нагрузки и угла наклона, и расчет этого параметра не всегда возможен. Показатель может оказаться в ситуации псевдонормализации при снижении времени изоволюмического сокращения, связанного с резким повышением диастолического давления в ПЖ, что может иметь место при тяжелом инфаркте миокарда ПЖ. Использование TAPSE привлекает простотой применения, требует малых временных затрат.

Показатель dp/dt ПЖ отражает скорость повышения давления в желудочке и может быть использован для оценки систолической функции ПЖ. По сравнению с dp/dt ЛЖ данных о dp/dt ПЖ значительно меньше; вследствие чего измерение dp/dt ПЖ в повседневной практике используется не часто. Показано, что величина не коррелирует с ФВ ПЖ и функциональным классом [5].

Предлагается провести дополнительное исследование ПЖ по длинной оси с оптимальной визуализацией верхушки. В этом случае алгоритм «площадь × длина» (фактически FAC) соответствует способу измерения ФВ ПЖ с помощью 3D-эхо [6].

В исследовании гетерогенной группы пациентов, направленном на оценку функции ПЖ, сравнивались TAPSE, FAC, трикуспидальный пик S' , продольная деформация и их корреляция с ФВ ПЖ, измеренная методом MPT [6]. Обнаружено, что все тестируемые параметры связаны со снижением ФВ ПЖ (< 45%). Наиболее сильная корреляция наблюдалась для продольной деформации свободной стенки ПЖ.

Таким образом, из доступных вариантов эхокардиографической оценки функции ПЖ можно выделить TAPSE и FAC. [7]. Вместе с тем некоторых исследователей насторожил факт снижения TAPSE у всех детей в первые дни после операций, проведенных по поводу различных врожденных пороков сердца. При этом не отмечено клинических признаков снижения насосной функции ПЖ. Сопоставив данные TAPSE с FACпж, исследователи высказали мнение, что измерение TAPSE у детей для мониторинга функции ПЖ в послеоперационный период неоднозначно по информационной ценности [8]. Тем не менее, показатель остается широко используемым критерием оценки контрактильной функции ПЖ у пациентов с различной патологией. Таким образом, исследование, направленное на изучение TAPSE у пациентов, прооперированных по поводу врожденных пороков сердца, является актуальным.

Цель исследования: изучить связь TAPSE с сократимостью, изменением объемов правых камер у детей с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП) в процессе хирургического лечения, а также оценить взаимосвязь TAPSE с показателями антропометрии.

Материал и методы

Настоящее исследование основано на ретроспективном анализе цифровых эхокардиографических данных и постобработке видеоизображений. Эхокардио-

графию выполняли с использованием ультразвуковых систем iE33 X-Matrix и Epiq 7 (Philips, США). Применяли матричные датчики с частотами 3–8 и 1–5 мГц, использовали двухмерную, трехмерную, M-режимную эхокардиографию, проводили тканевое доплеровское импульсно-волновое исследование. Объемы камер в систолу и диастолу объем ПЖ и его контрактильность определяли с помощью 3D-эхо по стандартным методикам [9]. Результаты измерений вносили в электронную базу данных, все видеоизображения сохраняли на цифровых носителях для последующей обработки. Статистическую обработку цифрового материала осуществляли с помощью прикладного пакета программ STATISTICA 8. Распределение количественных показателей в группах было нормальным. Сравнение количественных показателей в двух независимых группах выполняли по t-критерию Стьюдента. Для анализа количественных показателей в динамике использовали дисперсионный анализ повторных измерений. Для оценки взаимосвязи показателей применяли коэффициент корреляции Пирсона.

Трехмерное исследование ПЖ выполнили выборочно у 60 детей с ДМПП и у 30 детей с коарктацией аорты (КоА) на этапах хирургической коррекции: исходно, через 6 дней и через 1 год после операции. В контрольной группе 3D-эхо оценку ПЖ провели у 60 обследуемых лиц.

Определяли следующие эхокардиографические показатели:

- вертикальный размер (длина) ПЖ (ПЖдл), измеряемый в стандартной четырехкамерной позиции;
- конечный диастолический объем правого желудочка (КДОпж);
- ФВ ПЖ, оцениваемая с использованием 3D-эхо;
- конечный диастолический индексированный объем левого желудочка (КДИлж);
- индексированный конечный диастолический объем правого желудочка (КДИпж), измеряемый с использованием 3D-эхо;
- ФВ ЛЖ в В-режиме (Simpson)
- индекс объема правого предсердия (ППИ);
- индекс массы миокарда ЛЖ (ИММлж);
- систолическое давление в ПЖ (СДПЖ);
- амплитуда смещения плоскости трикуспидального клапана в систолу, мм (TAPSE);
- вертикальный размер ПП в 4-камерной позиции, мм (высота ПП);
- изменение площади ПЖ от диастолы к систоле, % (FAC);
- соотношение объемов кровотока в малом и большом кругах кровообращения (Q_p/Q_s) как отношение ударного объема ПЖ к ударному объему ЛЖ.

Объем и ФВ ПЖ рассчитывали по обычному алгоритму стандартной программы Q-lab Ver 15 [10]. Для оценки взаимосвязи TAPSE с физиологическими характеристиками внутрисердечной гемодинамики в клинических условиях изучили ряд общепринятых показателей эхокардиографии в различных условиях: в физиологических и при изменяющейся преднагрузке ПЖ (операция с искусственным кровообращением). Всего проанализировано 879 проведенных эхокардиографических исследований у детей.

Для оценки корреляции TAPSE с возрастом и антропометрией пациенты были разделены на две группы: здоровые дети (контрольная группа, КГ 1) в возрасте 1–17 лет ($n = 729$) и пациенты с ДМПП (ДМПП 1) в возрасте 1–17

лет ($n = 120$). Из пациентов данных групп были сформированы две подгруппы, сопоставимые по возрасту, полу и антропометрическим данным: группа здоровых детей (КГ 2) в возрасте 3–6 лет ($n = 60$) и группа пациентов с ДМПП (ДМПП 2) ($n = 60$) в возрасте 3–6 лет. Исследование в группе ДМПП 2 проводилось до и после операции (6-й день, 1 год). Также сформирована группа детей с КоА в возрасте 1–8 лет ($n = 30$), в которой эхокардиография также выполнялась до и после операции (6-й день, 1 год).

Алгоритм исследования

Последовательность анализа представлена на рисунке 1. На первом этапе исследования были оценены значения и корреляция показателей в выборке у 729 детей без врожденных пороков сердца в возрасте 1–17 лет и у 120 детей с ДМПП того же возраста.

Группы были сопоставимы как по средним и медианым значениям возраста и по распределению возраста в выборках.

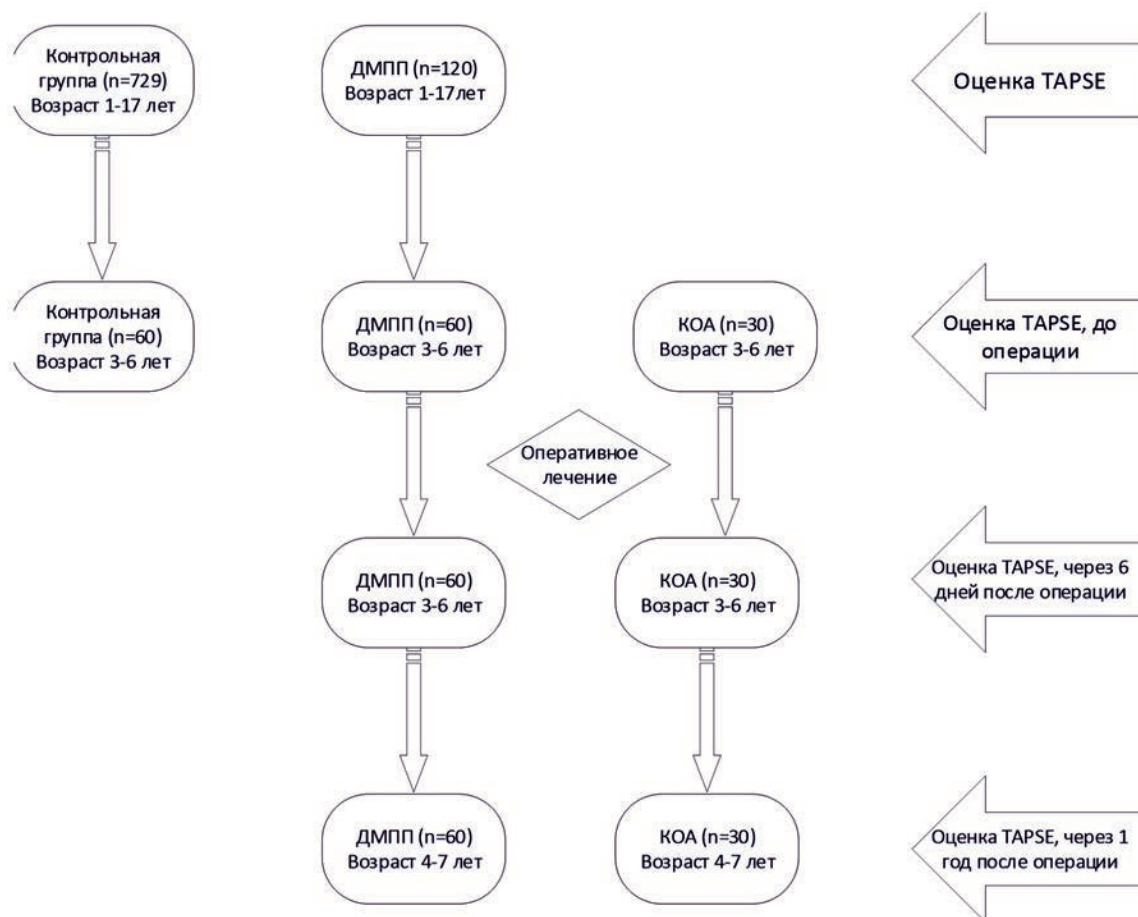


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

Вторым этапом была оценка взаимосвязи показателя TAPSE с антропометрическими и эхокардиографическими параметрами у детей с ДМПП и КоА на этапах хирургической коррекции. В выборке из 60 больных с ДМПП (ДМПП 2) и 30 детей с КоА удалось оценить показатели исходно, через 6 дней и через год после операции. Все пациенты ко второму этапу исследования были в возрасте 3–6 лет. Из 60 детей того же возраста была сформирована контрольная группа (КГ 2).

Результаты

Определялась широкая вариабельность показателя TAPSE в популяции здоровых детей различного возраста и детей с ДМПП (рис. 2, 3). В контрольной группе средние и медианные значения TAPSE у детей с ДМПП в возрасте 1–17 лет не различались, у 95% обследуемых с ДМПП показатель превышал 18 мм (минимальное значение в выборке – 13 мм, максимальное – 39 мм), а у 95% детей контрольной группы – более 17 мм (минимальное – 13 мм, максимальное – 32 мм (табл. 1).

Таблица 1. TAPSE у здоровых детей и пациентов с дефектом межпредсердной перегородки в возрасте 1–17 лет

Table 1. TAPSE in healthy children and patients with atrial septal defects aged 1–17 years

Группа	n	Mean	Median	Min	Max	Q1	Q3	Var	SD
ДМПП 1	120	24,68	24,00	13,00	39,0	21,0	28,0	26,21	5,11
КГ 1	729	20,70	21,00	13,00	32,0	–	22,0	8,80	2,96

Примечание: ДМПП 1 – дефект межпредсердной перегородки, КГ 1 – контрольная группа.

В контрольной группе величина TAPSE имела высокую и статистически значимую корреляцию как с антропометрическими, так и с некоторыми показателями линейных размеров эхокардиографии (табл. 2).

Таблица 2. Коэффициенты корреляции Пирсона показателя TAPSE с данными антропометрии и некоторыми эхокардиографическими параметрами у детей контрольной группы (КГ 1, n = 729)

Table 2. Pearson correlations of TAPSE with anthropometry data and some echocardiographic parameters in children of the control group (КГ 1, n = 729)

Показатели	r	p
Возраст, лет	0,54	0,001
Рост, см	0,59	0,001
ППТ, м ²	0,59	0,001
Высота ПП, мм	0,59	0,001
ПЖдл, мм	0,56	0,001
ЧСС, уд/мин	-0,46	0,001
ФВ ЛЖ, %	0,03	0,21
ППИ, мл/м ²	0,26	0,0001
ПЖ 3Дфв*	-0,11	0,1
КДИлж	0,46	0,001
КДИпж *	0,017	0,52
УИ	0,40	0,002
ИММлж	0,37	0,01
СДПЖ, мм рт. ст.	-0,11	0,151
ФАСпж, %	-0,1	0,12

Примечание: ППТ – площадь поверхности тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка в В-режиме (Simpson), ППИ – индекс объема правого предсердия, ПЖ 3Дфв – фракция выброса правого желудочка в 3D, КДИлж – конечный диастолический индексированный объем левого желудочка, КДИпж – индексированный конечный диастолический объем правого желудочка (3D-эхо), УИ – ударный индекс, ИММлж – индекс массы миокарда левого желудочка, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке. * – выборка 60 пациентов.

Кроме того, значение TAPSE было тесно связана с возрастом и вертикальным размером ПП. Следует отметить, что корреляция TAPSE с ФВ ПЖ, по данным 3D-эхо, была отрицательная и статистически незначимая (см. табл. 2). Обратную и статистически значимую корреляцию показатель имел с ЧСС.

Отдельный интерес представляло изучение TAPSE в клинических группах. Мы оценили взаимосвязь показателя у детей с межпредсердными дефектами до и после операции с искусственным кровообращением.

На рисунке 2 представлены значения ФВ ПЖ, согласно данным 3D-эхо, и TAPSE. У детей с ДМПП ФВ ПЖ была выше, чем в контрольной группе. В то же время в группах значения TAPSE не различались.

У 60 детей с ДМПП оценили корреляцию TAPSE с некоторыми эхокардиографическими показателями и данными антропометрии на этапах хирургической коррекции порока. Исследование выполнено перед операцией, на 6-й день после операции и через 1 год (табл. 3).

Необходимо подчеркнуть, что у детей с ДМПП корреляция ФАС (%) и ФВ ПЖ, по данным 3D-эхо, составила до операции 0,82 (p = 0,001), у детей с КоА – 0,75 (p = 0,001), в контрольной группе – 0,80 (p = 0,001). Для определения значимости показателя в оценке сократимости ПЖ мы изучили динамику показателя у 30 детей с КоА до и после операции. В данной группе не было какого-либо хирургического воздействия на правые камеры сердца, способного повлиять на сократимость ПЖ. До операции значение TAPSE в группах с ДМПП 2 и КоА не различа-

лось, при этом умеренно, но статистически значимо превышало таковое в контрольной группе (табл. 4).

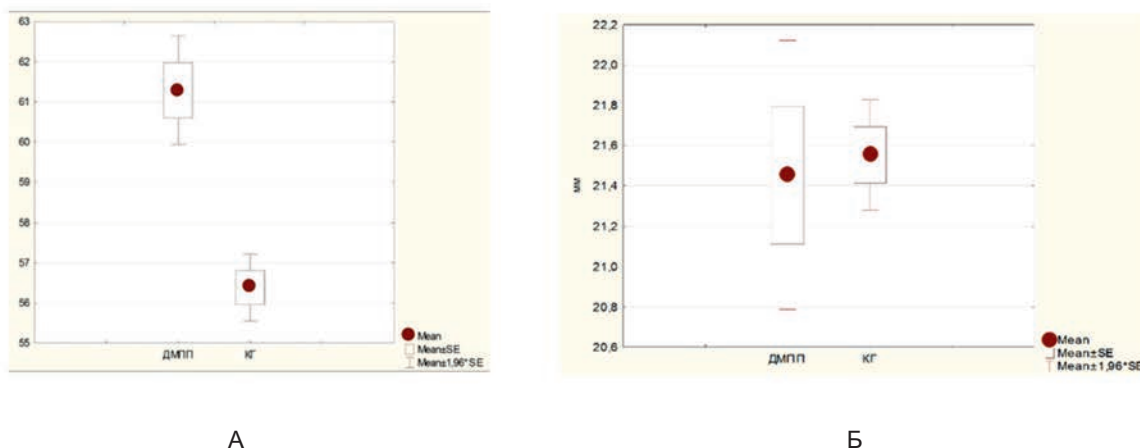
Динамика показателя TAPSE на этапах хирургической коррекции порока имела сходные изменения при ДМПП и при КоА. В таблице 4 представлены изучаемые показатели в клинических группах на этапах наблюдения. В группе ДМПП 2 ФВ ЛЖ снижалась через 6 дней после операции с 60,1 ± 7,5 до 49,2 ± 8,8% (p = 0,01) и через год составляла 53,3 ± 7,3%. Показатель статистически значимо не отличался от контрольной группы (КГ 2) и составлял 56,2 ± 8,4%. У больных с КоА ФВ ПЖ снижалась с 55,6 ± 6,6 до 49,6 ± 9,6% через 6 дней и возрастала до 50,2 ± 7,8 через год. Исходные значения TAPSE в группах больных статистически значимо не различались между собой, а также по сравнению с контрольной группой. В ранний послеоперационный период показатель снижался практически в два раза по сравнению с исходными значениями и не восстанавливался через 1 год после операции у детей с ДМПП и КоА (группы ДМПП 2 и КоА). Следует отметить, что если в группе ДМПП 2 показатель TAPSE до операции имел умеренную, но достоверную корреляцию с ФВ ПЖ (см. табл. 3), то после операции корреляция отсутствовала.

Обсуждение

Оценка контрактильности ПЖ является непростой задачей при повышении преднагрузки ПЖ, повышении давления в малом круге, при проблемах, связанных с коронарным кровообращением, при аритмогенной кардиомиопатии и в других ситуациях [11, 12]. Наиболее популярным ультразвуковым суррогатным маркером сократимости ПЖ является TAPSE [13]. Показатель «подкупает» малыми временными затратами, простотой методики и воспроизводимостью. Развитие других способов и методов оценки сократимости ПЖ, таких как 3D-эхо, МРТ, способствовало переосмыслению и переоценке значения данного показателя для определения функции ПЖ [14].

Мы сопоставили данные 3D-эхо, рутинные показатели 2D-эхокардиографии, антропометрические параметры с TAPSE у здоровых детей, у лиц с межпредсердными дефектами и КоА в исходном состоянии и при хирургической коррекции данных врожденных пороков. Ранее было показано, что значения TAPSE в выборке здоровых детей в возрасте от новорожденности до 17 лет составляли 17,09 ± 5,09 мм [15]. Авторы продемонстрировали, что данный показатель имел высокую корреляцию с ППТ – 0,81. Мы также установили у здоровых детей высокую корреляцию как с ППТ, так и с возрастом, ростом, высотой ПП (см. табл. 2). Обращает на себя внимание и наличие статистически значимой обратной корреляции с ЧСС (-0,46). Прямую корреляцию показатель имел с длинником ПЖ, индексированным диастолическим объемом ЛЖ. Однако, согласно данным 3D-эхо, не было корреляции с индексированным объемом ПЖ и с ФВ ПЖ (см. табл. 2). Все это указывает на то, что для оценки сократимости ПЖ у здоровых лиц данный показатель не имеет большого значения.

Особый интерес представляла оценка прикладного клинического значения TAPSE при различной патологии. Показатели TAPSE в группе лиц контрольной группы и детей с ДМПП статистически значимо не различались как по средним, так и по медианным значениям (группы ДМПП 1 и КГ 1, см. табл. 1). Вместе с тем вариабельность показателя у детей с ДМПП была в два раза выше, чем



А

Б

Рис. 2. Диаграммы размаха среднего значения фракции выброса правого желудочка (А) и TAPSE (Б) у пациентов с дефектом межпредсердной перегородки и в контрольной группе (%)
Примечание: SE – стандартная ошибка.

Fig. 2. Boxplots of RV EF (%) means (A) and TAPSE (B) in ASD patients and in the control group
Note: SE – standard error.

Таблица 3. Динамика корреляции эхокардиографических показателей с TAPSE у детей с дефектом межпредсердной перегородки на этапах хирургического лечения (ДМПП 2)
Table 3. Dynamics of the correlation of echocardiographic parameters with TAPSE in children with atrial septal defects at the stages of surgical treatment (ASD 2)

Показатели	Исходно		6-й день после операции		1 год после операции	
	r	p	r	p	r	p
Возраст, лет	0,31	0,001	0,42	0,001	-0,07	0,69
Рост, см	0,30	0,001	0,42	0,001	-0,12	0,51
ППТ, м ²	0,28	0,001	0,42	0,001	0,11	0,54
Высота ПП, мм	0,56	0,001	0,42	0,001	-0,06	0,76
ПЖдл, мм	0,56	0,001	0,45	0,001	0,72	0,001
ЧСС, уд/мин	-0,14	0,04	-0,36	0,001	-0,02	0,8
ФВ ЛЖ, %	0,07	0,25	0,04	0,41	0,27	0,06
ППИ, мл/м ²	0,39	0,0001	0,21	0,02	0,25	0,07
ПЖ 3Дфв, % (n = 60)	0,37	0,001	-0,03	0,73	-0,17	0,91
КДИлж, мл/м ²	0,05	0,7	0,50	0,001	-0,07	0,7
КДИпж, мл/м ²	0,47	0,001	0,25	0,02	0,03	0,88
УИ, мл/м ²	0,07	0,27	0,47	0,001	0,09	0,62
ИММлж, г/м ²	0,05	0,44	0,38	0,001	-0,19	0,3
Qp/Qs	0,34	0,001	-	-	-	-
СДПЖ, мм рт. ст.	0,35	0,001	0,05	0,76	0,16	0,468
ФАС, %	0,38	0,001	0,12	0,22	-0,15	0,391

Примечание: ППТ – площадь поверхности тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка в В-режиме (Simpson), ППИ – индекс объема правого предсердия, ПЖ 3Дфв – фракция выброса правого желудочка в 3D, КДИлж – конечный диастолический индексированный объем левого желудочка, КДИпж – индексированный конечный диастолический объем правого желудочка (3D), УИ – ударный индекс, ИММлж – индекс массы миокарда левого желудочка, Qp/Qs – соотношение легочного и системного кровотока, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке.

Таблица 4. Изменение фракции выброса правого желудочка и TAPSE у детей с дефектом межпредсердной перегородки и коарктацией аорты после хирургического лечения (M ± SD)

Table 4. Changes in the right ventricular ejection fraction and TAPSE in children with atrial septal defects and coarctation after surgical treatment (M ± SD)

Группы	ФВ ПЖ, %			TAPSE, мм		
	Исх.	6 дней	1 год	Исх.	6 дней	1 год
ДМПП 2 (n = 60)	60,2 ± 8,5	49,9 ± 8,9*	53,0 ± 7,3*	23,1 ± 3,91	10,1 ± 5,02*	13,5 ± 4,95*
КоА (n = 30)	55,5 ± 6,6	47,6 ± 9,6*	49,9 ± 8,2*	24,1 ± 4,10	12,3 ± 5,27*	15,6 ± 5,31*
КГ 2 (n = 60)	56,2 ± 8,4			20,7 ± 2,96		

Примечание: ДМПП – дефект межпредсердной перегородки, КоА – коарктация аорты, * – значимые динамические различия с исходным показателем.

в контрольной группе. В ранее проведенных исследованиях установлено как снижение TAPSE при ДМПП [16], так и увеличение TAPSE и скорости движения фиброзного кольца трикуспидального клапана, которые нормализовались после коррекции [17]. Данные факты указывали на неоднозначность использования и интерпретации TAPSE как показателя, характеризующего глобальную контрактильность ПЖ.

В отдельной группе больных с ДМПП в возрасте 3–6 лет и сопоставимой по возрасту выборке контрольной группы (группы ДМПП 2 и КГ 2) изучали взаимосвязь TAPSE с эхокардиографическими показателями, включая 3D-эхо как в исходном состоянии, так и на этапах хирургической коррекции порока. Перед операцией ФВ ПЖ у детей с ДМПП была выше, чем в контрольной группе (см. табл. 4), в то время как значения TAPSE достоверно не различались. В отсутствие легочной гипертензии увеличение сократимости ПЖ при ДМПП объясняется его закономерной дилатацией и сохранностью механизма Старлинга [18].

В нашем исследовании на это указывало то, что в группе детей с ДМПП КДИПж составил $79,6 \pm 17,2$, а в контрольной группе – $65,5 \pm 14$ мл/м² ($p = 0,03$). При этом величина TAPSE статистически значимо коррелировала с индексированным объемом ПЖ в большей мере ($r = 0,47$; см. табл. 3), чем с ФВ ($r = 0,37$). В ранний послеоперационный период (6-й день) у всех детей с ДМПП и КоА наблюдали резкое снижение TAPSE. В ранний послеоперационный период у детей с ДМПП сохранялась небольшая, но статистически значимая корреляция между TAPSE и индексированным объемом ПЖ (см. табл. 3). Оценка TAPSE и ФВ ПЖ в послеоперационный период показала их однонаправленные изменения через 6 дней и через год наблюдения. Вместе с тем выраженность редукции TAPSE в ранний послеоперационный период была более значительной, чем снижение ФВ ПЖ: если TAPSE снижалась в 2 раза в обеих группах, то ФВ ПЖ лишь на 14% в группе с КоА и на 19% в группе с ДМПП (см. табл. 4). Наличие умеренно значимой корреляции между показателями TAPSE и ФВ ПЖ в предоперационный период и ее отсутствие после операции (см. табл. 3) дают основание утверждать, что TAPSE не позволяет количественно характеризовать сократимость ПЖ. В пользу данного положения свидетельствует более высокая статистически значимая корреляция TAPSE с данными антропометрии и линейными размерами правых камер сердца. Сомнительность значения TAPSE в оценке сократимости ПЖ подчеркивает аналогичная динамика данного показателя в послеоперационный период у детей с изменяющейся и стабильной преднагрузкой ПЖ – при ДМПП, без изменения преднагрузки ПЖ – при КоА. При изучении динамики TAPSE у детей на этапах коррекции врожденных пороков (ДМПП, дефект межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло) было продемонстрировано, что данный показатель в послеоперационный период снижался, так же как и амплитуда смещения фиброзного кольца митрального клапана. Выявлено снижение данного показателя по сравнению с исходными значениями. Вместе с тем значение ФАСПж, более точно характеризующее сократимость ПЖ, не уменьшалось [8]. Данные результаты согласуются с нашими данными, указывающими на снижение TAPSE в послеоперационный период.

Можно считать, что причиной снижения TAPSE после операции является не изменение объемных характери-

стик ПЖ и сократимости, а собственно хирургическое вмешательство. Следует отметить, что снижение TAPSE обнаруживали не после рассечения перикарда, а после отключения аппарата искусственного кровообращения и закрытия грудины [19]. Одним из механизмов уменьшения TAPSE после кардиохирургических вмешательств является трансформация сокращения ПЖ из доминирования продольного движения в поперечное, что связано с рассечением перикарда [20]. Описано влияние легочной гипертензии на снижение продольного движения миокарда [20]. В нашем исследовании значение показателя TAPSE у детей с ДМПП имело прямую, статистически значимую корреляцию с СДПЖ (см. табл. 3). После операции корреляция не регистрировалась. Данный факт в определенной мере может свидетельствовать о сомнительном влиянии повышенного давления в ПЖ на продольное движение миокарда ПЖ, а также и на TAPSE.

Выводы

У детей без структурной патологии сердца показатель TAPSE не отражает сократимость ПЖ и зависит от антропометрических данных и линейных размеров правых камер.

TAPSE у детей с ДМПП в большей мере характеризует объемную перегрузку правых камер, чем сократимость ПЖ.

Сократимость ПЖ у детей после кардиохирургических операций не может быть корректно оценена с использованием TAPSE.

Литература / References

- Rudski L.G., Lai W.W., Afialo J., Hua L., Handschumacher M.D., Chandrasekaran K. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010;23(7):685–713; quiz 786–788. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>
- James A.T., Corcoran J.D., Franklin O., El-Khuffash A.F. Clinical utility of right ventricular fractional area change in preterm infants. *Early Hum. Dev.* 2016;92:19–23. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.10.015>
- Focardi M., Cameli M., Carbone S.F., Massoni A., De Vito R., Lisi M., Mondillo S. Traditional and innovative echocardiographic parameters for the analysis of right ventricular performance in comparison with cardiac magnetic resonance. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015;16(1):47–52. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu156>
- Koestenberger M., Nagel B., Avian A., Ravekes W., Sorantin E., Cvirn G. et al. Systolic right ventricular function in children and young adults with pulmonary artery hypertension secondary to congenital heart disease and tetralogy of Fallot: tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and magnetic resonance imaging data. *Congenit. Heart Dis.* 2012;7(3):250–258. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2012.00655.x>
- Kanzaki H., Nakatani S., Kawada T., Yamagishi M., Sunagawa K., Miyatake K. Right ventricular dP/dt/P(max), not dP/dt(max), noninvasively derived from tricuspid regurgitation velocity is a useful index of right ventricular contractility. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2002;15(2):136–142. <https://doi.org/10.1067/mje.2002.115773>
- Соколов А.А., Марцинкевич Г.И. Трехмерные, двухмерные и неволюметрические эхокардиографические методы оценки контрактильности правого желудочка. *Кардиология в Беларуси.* 2016;8(1):98–107. Sokolov A.A., Martsinkevich G.I. The evaluation of contractility of the right ventricle by three and two-dimensional echocardiography and with using non volumetric methods. *Kardiologiya v Belarusi.* 2016;8(1):98–107.
- Martha J.W., Pranata R., Wibowo A., Lim M.A. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) measured by echocardiography and mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2021;105:351–356. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.029>
- Mądry W., Karolczak M.A., Myszkowski M. Critical appraisal of MAPSE and TAPSE usefulness in the postoperative assessment of ventricular

- contractile function after congenital heart defect surgery in infants. *J. Ultraso.* 2019;19(76):9–16. <https://doi.org/10.15557/JoU.2019.0002>
9. Sokolov A.A., Varvarenko V.I., Egunov O.A., Smorgon A.V. Left atrial shape and function after endovascular and surgery atrial septal defects correction in children. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2024;39(4):162–170. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-162-170>
 10. Valle C., Ujvari A., Elia E., Lu M., Gauthier N., Hoganson D. et al. Right ventricular contraction patterns in healthy children using three-dimensional echocardiography. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;10:1141027. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1141027>
 11. Meyer P., Filippatos G.S., Ahmed M.I., Iskandrian A.E., Bittner V., Perry G.J. et al. Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation.* 2010;121(2):252–258. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.887570>
 12. Melenovsky V., Kotrc M., Borlaug B.A., Marek T., Kovar J., Malek I. et al. Relationships between right ventricular function, body composition, and prognosis in advanced heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(18):1660–1670. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.046>
 13. Ghio S., Recusani F., Klersy C., Sebastiani R., Laudisa M., Campana C. et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2000;85(7):837–842. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)00877-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)00877-2)
 14. Mercer-Rosa L., Parnell A., Forfia P.R., Yang W., Goldmuntz E., Kawut S.M. Tricuspid annular plane systolic excursion in the assessment of right ventricular function in children and adolescents after repair of tetralogy of Fallot. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2013;26(11):1322–1329. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.06.022>
 15. Núñez-Gil I.J., Rubio M.D., Cartón A.J., López-Romero P., Deiros L., García-Guereta L. et al. Determination of normalized values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 405 Spanish children and adolescents. *Rev. Esp. Cardiol.* 2011;64(8):674–680. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.04.006>
 16. Akula V.S., Durgaprasad R., Velam V., Kasala L., Rodda M., Erathi H.V. Right ventricle before and after atrial septal defect device closure. *Echocardiography.* 2016;33(9):1381–1388. <https://doi.org/10.1111/echo.13250>
 17. Ağaç M.T., Akyüz A.R., Acar Z., Akdemir R., Korkmaz L., Kırış A. et al. Evaluation of right ventricular function in early period following transcatheter closure of atrial septal defect. *Echocardiography.* 2012;29(3):358–362. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2011.01558.x>
 18. Li H., Ye T., Su L., Wang J., Jia Z., Wu Q. et al. Assessment of right ventricular-arterial coupling by echocardiography in patients with right ventricular pressure and volume overload. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2023;24(12):366. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2412366>
 19. Bitcon C.J., Tousignant C. The effect of pericardial incision on right ventricular systolic function: a prospective observational study. *Can. J. Anaesth.* 2017;64(12):1194–1201. <https://doi.org/10.1007/s12630-017-0972-3>
 20. Raina A., Vaidya A., Gertz Z.M., Chambers S., Forfia P.R. Marked changes in right ventricular contractile pattern after cardiothoracic surgery: implications for post-surgical assessment of right ventricular function. *J. Heart Lung. Transplant.* 2013;32(8):777–783. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.05.004>

Информация о вкладе авторов

Smorgon A.V. – выполнение эхокардиографии пациентам, формирование выборки, формирование окончательного варианта статьи.

Sokolov A.A. – проведение ЭхоКГ пациентам, формулировка цели и задач исследования, редактирование рукописи.

Soldatenko M.V. – проведение ЭхоКГ пациентам, формирование выборки, редактирование рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Smorgon Андрей Владимирович, младший научный сотрудник, лаборатория ультразвуковых и функциональных методов исследований, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-6531-7223>.

E-mail: sav@cardio-tomsk.ru.

Соколов Александр Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией ультразвуковых и функциональных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-0513-9012>.

E-mail: asa@cardio-tomsk.ru.

Солдатенко Михаил Владимирович, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория ультразвуковых и функциональных методов исследований, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-9886-0695>.

E-mail: able99@mail.ru.

 **Smorgon Андрей Владимирович**, e-mail: sav@cardio-tomsk.ru.

Information on author contributions

Smorgon A.V. – performing echocardiography on patients, sampling, forming final version of the article.

Sokolov A.A. – performing echocardiography on patients, formulation of study purpose and objectives, manuscript editing.

Soldatenko M.V. – performing echocardiography on patients, sampling, manuscript editing.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Information about the authors

Andrey V. Smorgon, Junior Research Scientist, Laboratory of Ultrasound and Functional Research Methods, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-6531-7223>.


E-mail: sav@cardio-tomsk.ru.

Alexander A. Sokolov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-0513-9012>.

E-mail: asa@cardio-tomsk.ru.

Michail V. Soldatenko, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Ultrasound and Functional Research Methods, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-9886-0695>.

E-mail: able99@mail.ru.

 **Andrey V. Smorgon**, e-mail: sav@cardio-tomsk.ru.

Received 22.10.2024;
review received 19.02.2025;
accepted for publication 26.02.2025.

Поступила 22.10.2024;
рецензия получена 19.02.2025;
принята к публикации 26.02.2025.

Red cell distribution width as a novel prognosticator for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction

Truong H. Hoang^{1, 2}, Victor V. Maiskov^{3, 4}, Imad A. Merai^{3, 4},
Zhanna D. Kobalava⁴

¹ Pham Ngoc Thach University of Medicine,
02, Duong Quang Trung Str., Ho Chi Minh City, 72410, Vietnam

² Tam Duc Heart Hospital

04, Nguyen Luong Bang Str., Ho Chi Minh City, 756335, Vietnam

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University),

6, Mikluho-Maklaya Str., Moscow, 117198, Russian Federation

⁴ Vinogradov Municipal Clinical Hospital,

61, Vavilova Str., Moscow, 117292, Russian Federation

Abstract

Aim: To investigate the association between red blood cell distribution width (RDW) and in-hospital mortality; to develop a clinical risk model of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Materials and methods.** The prospective observational study included 577 AMI patients undergoing coronary angiography (CAG) < 24 h after symptom onset and was divided according RDW median. The association between RDW, clinical parameters and in-hospital mortality was evaluated using logistic regression and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. A prognostic model was developed by using Bayesian approach and logistic regression analysis with identifying predictors for mortality. **Results.** The median age of patients was 65 (interquartile range [IQR]: 56–74) years. 60.7% were male, 47.1% with ST-elevation. The in-hospital mortality rate was 5.4% ($n = 31$). Median RDW was 14.2% (IQR 13.5–15.0%). In univariate analysis, RDW was a significant risk predictor of in-hospital mortality (odds ratio [OR] 1.27, 95% confidence intervals [CI] 1.07–1.50, $p = 0.005$). The area under the ROC curve [AUC] was 0.649 (95% CI: 0.540–0.758, cut-off value 15.11%). In Bayesian multivariate logistic model, age (OR 1.10, 95% CI 1.06–1.14, $p < 0.001$), ST-elevation (OR 3.22, 95% CI 1.41–7.35, $p = 0.006$) RDW (OR 1.26, 95% CI 1.04–1.53, $p = 0.021$), were identified as risk factors for in-hospital mortality. Overall, the model showed excellent discrimination in predicting in-hospital mortality (AUC = 0.832, 95% CI: 0.779–0.885, $p < 0.001$, sensitivity: 87.1%, specificity: 72.2%) and with good calibration (Hosmer-Lemeshow test, $p = 0.632$). **Conclusions.** Elevated RDW value was independently associated with an increased risk of in-hospital mortality in AMI patients undergoing CAG. The model, including age, ST-elevation and RDW for prediction of in-hospital mortality demonstrated high prognostic potential, enabling the identification of patients at high-risk of adverse outcome.

Keywords:	acute myocardial infarction; in-hospital mortality; model; red blood cell distribution width.
Funding:	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
For citation:	Hoang T.H., Maiskov V.V., Merai I.A., Kobalava Zh.D. Red cell distribution width as a novel prognosticator for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(1):77–84. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-77-84 .

Ширина распределения эритроцитов как новый прогностический фактор госпитальной летальности у пациентов с острым инфарктом миокарда

Ч.Х. Хоанг^{1, 2}, В.В. Майсков^{3, 4}, И.А. Мерай^{3, 4}, Ж.Д. Кобалава⁴

¹ Медицинский университет Фам Нгок Тхат, 72410, Вьетнам, Хошимин, ул. Дуонг Куанг Трунг, 2

² Кардиологическая больница Там Дык, 756335, Вьетнам, Хошимин, ул. Нгуен Лыонг Банг, 04

³ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы (РУДН), 117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

⁴ Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова Департамента здравоохранения Москвы (ГКБВин), 117292, Российская Федерация, Москва, ул. Вавилова, 61

Аннотация

Цель: исследовать ассоциацию между шириной распределения эритроцитов (Red cell Distribution Width, RDW) и госпитальной летальностью, разработать клиническую модель риска госпитальной летальности у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Материал и методы. Проспективное наблюдательное исследование включило 577 пациентов с ОИМ, которым проводили коронарографию (КАГ) в течение 24 ч с момента заболевания, и было разделено в соответствии с медианным значением RDW. Ассоциация между RDW, клиническими параметрами и госпитальной летальностью оценивалась с использованием логистической регрессии и анализа рабочей характеристики приемника (ROC-кривая). Прогностическая модель была разработана с использованием байесовского подхода и логистического анализа с выявлением предикторов смертности.

Результаты. Медиана возраста пациентов составила 65 (межквартильный размах (МКР): 56–74) лет, 60,7% были мужчинами, 47,1% с подъемом сегмента ST. Госпитальная летальность составила 5,4% ($n = 31$). Медиана RDW составила 14,2% (МКР 13,5–15,0%). Однофакторный анализ показал, что RDW был значимым предиктором госпитальной летальности (Отношение шансов (ОШ) 1,27; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,07–1,50; $p = 0,005$). Площадь под ROC-кривой составила 0,649 (95% ДИ: 0,540–0,758; пороговое значение – 15,11%). Байесовский многофакторный логистический анализ показал, что возраст (ОШ 1,10; 95% ДИ: 1,06–1,14; $p < 0,001$), подъем сегмента ST (ОШ 3,22; 95% ДИ: 1,41–7,35; $p = 0,006$), RDW (ОШ 1,26; 95% ДИ: 1,04–1,53; $p = 0,021$), являлись независимыми предикторами неблагоприятного исхода. В целом модель показала отличную дискриминацию при прогнозировании госпитальной летальности (площадь под ROC-кривой – 0,832; 95% ДИ: 0,779–0,885; $p < 0,001$; чувствительность 87,1%, специфичность 72,2%) и хорошую калибровку (тест Хосмера – Лемешоу, $p = 0,93$).

Заключение. Повышенное значение RDW независимо ассоциировано с увеличенным риском госпитальной летальности у пациентов с ОИМ, проходящих КАГ. Модель, включающая возраст, подъем сегмента ST и RDW для прогнозирования госпитальной летальности, продемонстрировала высокий прогностический потенциал, позволяя выявить пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода.

Ключевые слова:	байесовский многофакторный логистический анализ; госпитальная летальность; модель; острый инфаркт миокарда; ширина распределения эритроцитов.
Финансирование:	исследование не имело спонсорской поддержки.
Для цитирования:	Хоанг Ч.Х., Майсков В.В., Мерай И.А., Кобалава Ж.Д. Ширина распределения эритроцитов как новый прогностический фактор госпитальной летальности у пациентов с острым инфарктом миокарда. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.</i> 2025;40(1):77–84. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-77-84 .

Introduction

Acute myocardial infarction (AMI) remains a leading cause of cardiovascular mortality globally with far-reaching health implications [1]. Despite advancements in prevention, diagnosis, and treatment, millions of individuals continue to succumb to AMI each year. While in-hospital mortality rates have shown a significant decrease over time, mortality remains substantial [2]. This underscores the critical necessity of identifying high-risk patients with AMI.

Red blood cell distribution width (RDW) is a hematological

parameter that reflects the size variability among red blood cells (RBCs) [3] and traditionally utilized for the differential diagnosis of anemia and hematological disorders. Several studies showed that high RDW values associate with poor prognosis in patients with cardiovascular disease (CVD) [3, 4]. In two large-scale, population-based studies, RDW was correlated with an increased risk of future incident myocardial infarction [5, 6] and ischemic stroke [3]. However, the precise biological mechanisms underpinning these associations are not yet fully understood.

In the context of AMI, inflammation assumes a key role during both the acute phase and the subsequent healing process [7]. Previous studies have shown the association of inflammatory markers and prognosis of AMI [3, 8]. Inflammation can affect the lifespan of RBCs and modulate the impact of erythropoietin on erythropoiesis, thereby influencing RDW [3, 8]. Studies have also reported associations between RDW and inflammatory markers such as C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and interleukin-6 [7–9]. Given that chronic inflammation is concerned with a higher risk of CVD and RDW is associated with various markers of chronic inflammation, it is suggested that the observed correlation between RDW and CVD risk may be related to chronic inflammation.

Although there is growing evidence to suggest that high RDW value predicts adverse cardiovascular outcomes patients with AMI [3, 10, 11], data on the association between RDW and in-hospital mortality has been limited. The aim of the present study was to investigate the association between RDW on admission and in-hospital mortality and develop a clinical risk model for in-hospital mortality in patients with AMI.

Methods

Population study

The study was designed as a single-center prospective observational cohort investigation, conducted at the Vinogradov municipal clinical hospital (Moscow, Russia). All patients aged > 18 years admitting with AMI and undergoing coronary angiography (CAG) < 24 hours after symptom onset from January 1, 2017, to December 31, 2017, were included. We excluded men or women who were with type 3, 4 and type 5 MI as well as those who developed MI during hospitalization. MI was diagnosed by using the Third universal definition of MI.

The baseline demographic and clinical characteristics, cardiovascular risk factors and comorbidities, data on physical examination, blood tests and imaging methods (electrocardiography, echocardiography, CAG), and medications during hospitalization were collected. Access 2 Immunoassay System (Beckman Coulter, USA) was used for the measurement of cardiac Troponin I with 99th percentile upper reference limit (URL) being 0.02 ng/L. Patients with incomplete medical history were not originally included in the dataset. The CBCs, thus including the measurement of RDW and hemoglobin, was performed in all patients within 1 hour of admission using a Siemens ADVIA 2120i hematology analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany). Anemia was defined according to the World Health Organization's definition as a hemoglobin concentration of less than 120 g/L for women or less than 130 g/L for men. Microcytosis and macrocytosis were defined as mean corpuscular volume (MCV) <80 fl and > 100 fl, respectively, as per our laboratory values. Renal dysfunction was defined as an estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 60 mL/min/1.73 m². eGFR was estimated using the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 guidelines. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) 2.0 score and the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines (CRUSADE) score were used to assess risk stratification of AMI patients.

The population study was divided into high and low RDW groups based on the median value. A high RDW ($n = 283$)

was defined as an RDW value $\geq 14.2\%$, and a low RDW ($n = 294$) was defined as an RDW value < 14.2%.

The primary outcome was in-hospital mortality. The study complies with the guidelines of the Declaration of Helsinki and was independently approved by the local Ethics Committee of the Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia. All patients provided written informed consent.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and R software (version 3.6.3). Categorical variables were described as frequencies and percentages, while continuous variables were presented as mean, median (Me), and interquartile range (IQR) values when appropriate. Categorical variables were compared using Chi-square test or Fisher's exact test, while Student's t test and the Kruskal–Wallis test were used for continuous variables. To evaluate the association of RDW with in-hospital mortality, receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed, generating the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC), sensitivity, specificity and the cut-off value of RDW. Stratified analysis was used to determine whether the impact of RDW was different in different subgroups. All variables were analyzed for their relationship with in-hospital mortality using the aforementioned test for both categorical and continuous variables. Logistic regression analysis was performed to identify factors associating with mortality, calculating odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI). Bayesian model average (BMA) was performed to find series of parsimonious models predicting mortality ("BMA" package in R). The most parsimonious model was selected by using the Bayesian information criterion (BIC) with lowest BIC value, indicating overall better fit. Based on the estimated factors from the most parsimonious model, a nomogram was constructed to assess risk of in-hospital death ("rms" package in R). Performance of nomogram was assessed by AUC. The calibration was assessed by Hosmer–Lemeshow chi-square statistics for goodness of fit. All analyses with P values < 0.05 were considered statistically significant, and all reported P values were 2-sided.

Results

Baseline characteristics of the study patients

We identified 577 patients with AMI undergoing CAG. The median age of patients was 65 (IQR: 56–74) years, 60.7% were male ($n = 350$). In-hospital mortality rate was 5.4% ($n = 31$). Median time to fatal outcome was 3 (IQR: 2–8) days. The immediate causes of death in the cohort of patients with AMI were acute heart failure in 15 cases, progression of multiple organ failure in 10 cases, cardiogenic shock in 4 cases, myocardial rupture in 1 case, and gastrointestinal bleeding in 1 case.

The median RDW were 14.2% (IQR: 13.5–15.0%). The baseline characteristics and laboratory findings of the patients are shown in Table 1.

Age, proportion of arterial hypertension, previous cerebrovascular accident (CVA), atrial fibrillation, peripheral arterial disease (PAD), anemia, dyspnea, GRACE and CRUSADE score were significantly higher in high-RDW group (all $p < 0.05$). Patients with higher RDW had significantly lower levels of admission hemoglobin ($p < 0.001$), left ventricular ejection fraction (LVEF) ($p < 0.001$), lower

1-vessel coronary artery disease (CAD) and percutaneous coronary intervention (PCI) rates ($p = 0.023$). Other clinical and laboratory characteristics of the 2 groups were similar.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Variables	Population, n = 577	Low RDW Group, n = 294	High RDW Group, n = 283	p value
Age, years, Me (IQR)	65 (56; 74)	64 (55; 73)	67 (56; 76)	0.021
Females, n (%)	227 (39.3)	108 (36.7)	119 (42)	0.202
ST-elevation, n (%)	272 (47.1)	143 (48.6)	129 (45.6)	0.505
Arterial hypertension, n (%)	516 (89.4)	253 (86.1)	263 (92.9)	0.01
Previous MI, n (%)	124 (21.5)	46 (15.6)	78 (27.6)	0.001
Previous revascularization, n (%)	72 (12.5)	30 (10.2)	42 (14.8)	0.102
Previous HF, n (%)	40 (6.9)	17 (5.8)	23 (8.1)	0.326
Diabetes mellitus, n (%)	126 (21.8)	58 (19.7)	68 (24)	0.227
Previous CVA, n (%)	41 (7.1)	13 (4.4)	28 (9.9)	0.014
Atrial fibrillation, n (%)	62 (10.7)	17 (5.8)	45 (15.9)	< 0.001
PAD, n (%)	18 (3.1%)	2 (0.7)	16 (5.7)	< 0.001
Chronic lung disease, n (%)	83 (14.4%)	34 (11.6)	49 (17.3)	0.057
Peptic ulcer disease, n (%)	55 (9.5%)	28 (9.5)	27 (9.5)	1.0
Anemia, n (%)	156 (27.0)	46 (15.6)	110 (38.9)	< 0.001
Clinical findings:				
Chest pain, n (%)	529 (91.7)	277 (94.2)	252 (89)	0.034
Dyspnea, n (%)	107 (18.5)	41 (13.9)	66 (23.3)	0.004
Troponin I, ng/mL, Me (IQR)	0.39 (0.09; 2.85)	0.38 (0.08; 2.88)	0.36 (0.10; 2.81)	0.819
Hemoglobin, g/L, Me (IQR)	136 (123; 147)	140 (128.7; 149)	132 (115; 44)	< 0.001
MCV, fl, Me (IQR)	90 (86.05; 94)	91.05 (88; 94.42)	88.1 (84.4; 93)	< 0.001
Creatinine, μmol/L, Me (IQR)	94 (80; 107)	92 (80.5; 107)	93 (79; 113)	0.393
eGFR, ml/min/1.73 m ² , Me (IQR)	67 (52; 83)	68 (55; 83)	64 (48; 81)	0.053
LVEF, %, Me (IQR)	45 (40; 54)	46 (42; 55)	43 (38; 51)	< 0.001
Coronary stenosis, n (%):	–	–	–	–
No lesions/Stenosis < 50%, n (%)	64 (11.1)	32 (10.9)	32 (11.3)	0.895
1-vessel CAD, n (%)	86 (14.9)	53 (18)	33 (11.7)	0.035
2-vessel CAD, n (%)	124 (24.5)	61 (20.7)	63 (22.3)	0.686
3-vessel CAD, n (%)	301 (52.2)	147 (50)	154 (54.4)	0.317
PCI, n (%)	459 (79.5)	245 (83.3)	214 (75.6)	0.023
GRACE score, points, Me (IQR)	117 (98; 141)	114 (95.7; 136)	124 (100; 148)	< 0.001
CRUSADE score, points, Me (IQR)	21.5 (32; 43)	21 (29; 40)	35 (22; 47)	< 0.001

Note: CAD – coronary artery disease; CRUSADE – Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines; CVA – cerebrovascular accident; eGFR – estimated glomerular filtration rate; GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events; HF – heart failure; IQR – interquartile range; LVEF – left ventricular ejection fraction; Me – median; MI – myocardial infarction; PAD – peripheral vascular disease; PCI – percutaneous Coronary Intervention.

Patients with higher RDW had significantly higher rate of in-hospital mortality (7.4% vs. 3.4%, $p = 0.041$). The ROC curve showed the optimal cut-off value of RDW for prediction of in-hospital mortality was 15.11% (AUC = 0.649, 95% CI 0.540–0.758, $p = 0.005$, sensitivity 48.4%, specificity 80.4%, OR = 3.85, 95% CI 1.84–8.02, $p < 0.001$) (Fig. 1).

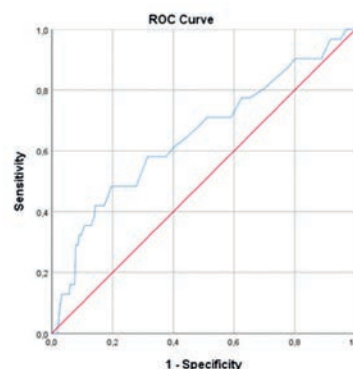


Fig. 1. The receiver-operating characteristic (ROC) curve of red blood cell distribution width (RDW) for predicting in-hospital mortality
Рис. 1. Кривая рабочих характеристик приемника (ROC) для ширины распределения эритроцитов (RDW) при прогнозировании госпитальной летальности

Subgroup assessment was performed to explore the relationship between RDW and in-hospital mortality rate depending on anemia status, MCV level and renal function (Table 2). There were no interactions in anemia status and RDW related to outcome. In contrast, in normocytic MCV subgroup, for every 1% increase in RDW values, the OR for in-hospital increased by 1.58. In both low and high MCV subgroups, no remarkable interaction was observed ($p = 0.471$ and 0.462 , respectively). The same result was observed for renal dysfunction subgroup ($p = 0.402$).

Table 2. Logistic regression analysis for in-hospital mortality according to RDW in different clinical subgroups

Таблица 2. Логистический регрессионный анализ госпитальной летальности в зависимости от RDW в различных клинических подгруппах

Variables	Odds ratio (95% confidence interval)	p value
Anemia		
Present	1.07 (0.86–1.32)	0.547
Absent	1.27 (0.88–1.83)	0.205
MCV level		
Microcytic	0.81 (0.46–1.43)	0.471
Normocytic	1.58 (1.24–2.02)	< 0.001
Macrocytic	0.66 (0.22–1.99)	0.462
Renal dysfunction		
Present	1.11 (0.87–1.42)	0.402
Absent	1.50 (1.17–1.94)	0.002

Note: CAD – coronary artery disease; CI – confidence interval.

Univariate logistic analysis revealed that RDW, age, female sex, ST elevation, diabetes mellitus, atrial fibrillation, anemia, LVEF, three-vessel coronary artery disease (CAD) were associated with in-hospital mortality (Table 3).

Table 3. Univariate logistic regression analysis of the predictor of in-hospital mortality in acute myocardial infarction

Таблица 3. Однофакторный логистический регрессионный анализ предикторов госпитальной летальности при остром инфаркте миокарда

Variables	Odds ratio (95% CI)	p value
RDW, %	1.27 (1.07–1.50)	0.005
Age, years	1.10 (1.07–1.15)	< 0.001
Sex, female	2.23 (1.07–4.65)	0.032
ST elevation	2.47 (1.14–5.34)	0.022
Diabetes mellitus	2.39 (1.13–5.07)	0.023
Atrial fibrillation	3.17 (1.35–7.43)	0.008
Anemia	5.48 (2.56–11.73)	< 0.001
LVEF ≤ 40%	7.82 (3.04–20.09)	< 0.001
Three-vessel CAD	4.08 (1.65–10.09)	0.002

Note: CAD – coronary artery disease; CI – confidence interval; LVEF – left ventricular ejection fraction; RDW – red blood cell distribution width.

Based on BMA method, we identified 3 most parsimonious models for predicting the risk of in-hospital mortality with appropriate posterior probability, BIC, and values of area under the ROC curves (Table 4, Fig. 2). The three models included following factors: RDW at admission, presence of ST elevation on ECG, anemia, and age. The AUC of three models were comparable with the average AUC ranging from 0.812 (Model I, II) to 0.832 (Model III). Based on the BIC as a metric of model selection, it appeared that the model III was the most parsimonious with the lowest values of BIC.

Table 4. Association of risk factors of selected models and in-hospital mortality: results from multivariate analysis and Bayesian Model Averaging

Таблица 4. Связь факторов риска выбранных моделей и госпитальной летальности: результаты многофакторного анализа и байесовского моделирования

Models	Unit	Odds ratio (95% CI)	p value
Model I (BIC = –29.01), post prob = 0.743, AUC = 0.812 (95% CI 0.749–0.875, p < 0.001)			
Age (years)	+1	1.08 (1.04–1.13)	< 0.001
Presence of ST elevation	Yes	3.08 (1.37–6.92)	0.007
Presence of anemia	Yes	3.29 (1.40–7.34)	0.006
Model II (BIC = –26.43), post prob = 0.204, AUC = 0.812 (95% CI 0.750–0.875, p < 0.001)			
Age (years)	+1	1.08 (1.04–1.13)	< 0.001
Presence of anemia	Yes	2.92 (1.29–6.59)	0.01
Model III (BIC = –23.72), post prob = 0.053, AUC = 0.832 (95% CI 0.779–0.885, p < 0.001)			
Age (years)	+1	1.10 (1.06–1.14)	< 0.001
Presence of ST elevation	Yes	3.22 (1.41–7.35)	0.006
RDW (%)	+1	1.26 (1.04–1.53)	0.021

Note: AUC – area under the curve; BIC – Bayesian information criteria; CI – confidence interval; post prob – posterior probability; RDW – red blood cell distribution width.

Using the estimated variables of the Model III, a nomogram was established for predicting the risk of in-hospital death in AMI patients. The risk of in-hospital death in AMI patients was assessed according to the following equation:

$$\text{Risk} = 1 / ((1 + e^{-(Z)})$$

where $Z = -13.525 + 0.093 \times \text{Age} + 1.168 \times \text{presence of ST elevation} + 0.229 \times \text{RDW at admission}$.

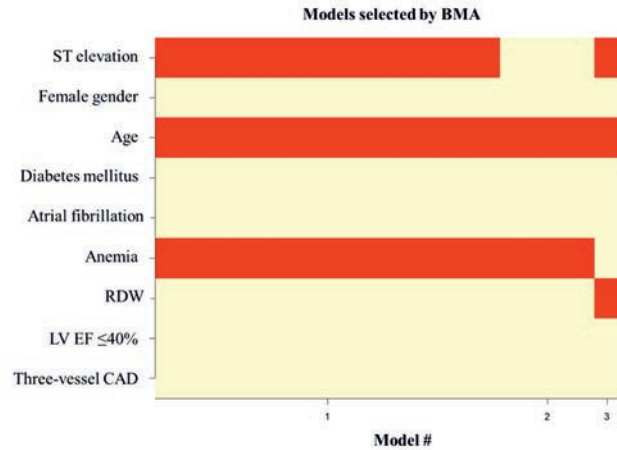


Fig. 2. Bayesian Model Average analysis to identify most optimal models for prediction of in-hospital mortality in acute myocardial infarction

Note: CAD – coronary artery disease; LVEF – left ventricular ejection fraction; RDW – red blood cell distribution width.

Рис. 2. Анализ байесовской средней модели для выявления наиболее оптимальных моделей для прогнозирования госпитальной летальности при остром инфаркте миокарда

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, RDW – ширина распределения эритроцитов.

In ROC curves analysis of a developed nomogram for predicting in-hospital mortality, the AUC was 0.832 (95% CI: 0.779–0.885, p < 0.001). The sensitivity and specificity were 87.1% and 72.2%, respectively (Fig. 3). A nomogram showed good calibration (chi-square 6.132, p for Hosmer-Lemeshow test 0.632).

Discussion

Our study found that RDW was an independent predictor of in-hospital mortality among patients with AMI. Using Bayesian approach, the prognostic value of RDW was confirmed in the predictive model for in-hospital mortality that included age, presence of ST elevation and RDW, demonstrating excellent discriminatory ability in this population. These results advocate the use of admission RDW in risk stratifying AMI patients since it is easier and more valuable to be included in the initial clinical evaluation and risk scoring.

Previous studies have consistently demonstrated an association between RDW and an unfavorable prognosis in patients with acute coronary syndrome (ACS). Uyarel et al. [10] conducted a study involving 2,506 patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing primary PCI. Their findings revealed that patients presenting with elevated RDW (16.1%) at admission exhibited a higher in-hospital mortality rate compared to those with normal RDW (7.6% vs. 3.6%; p < 0.001). In a cross-sectional study including 3,101 patients with AMI, RDW was found to be as a significant predictor of in-hospital mortality, even after adjusting for age, sex, and various clinical and laboratory variables. Specifically, the hazard ratio for in-hospital mortality in the highest RDW tertile (≥ 14.2%) versus the lowest tertile (≤ 13.2%) was 2.3 (95% CI 1.39–4.01; p for trend < 0.05) [11]. Additionally, S. Khaki et al. [12] conducted a longitudinal study involving 649 patients with AMI over a 6-month follow-up period. Their results indicated a significantly higher 6-month mortality rate in patients with elevated RDW (≥ 14.6%) compared to those with lower RDW (< 14.6%) (24.3% vs. 7.9%; p < 0.001). These findings underscore the consistent

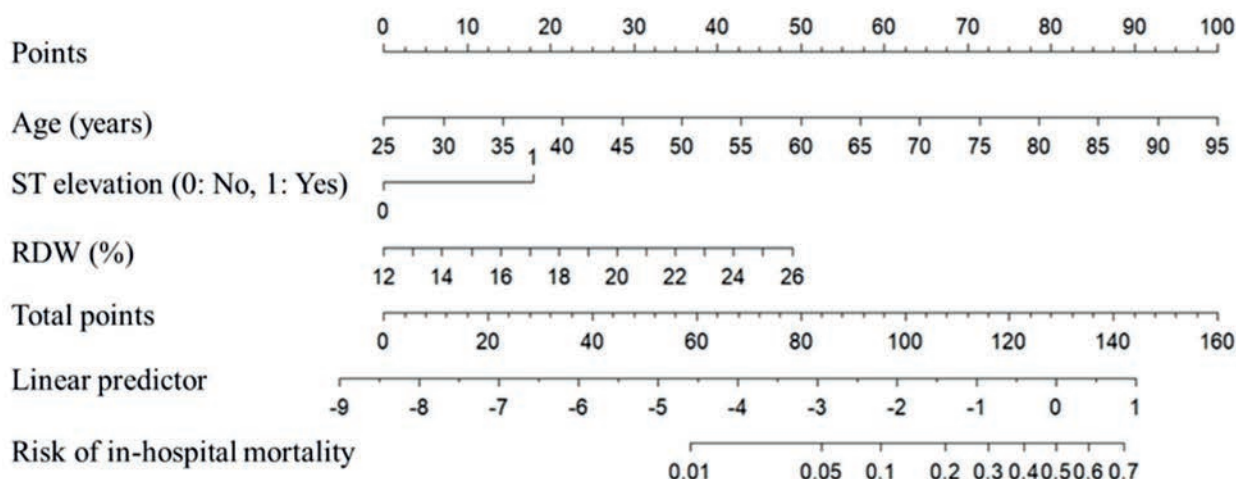


Fig. 3. Nomogram for prediction of in-hospital mortality in acute myocardial infarction. The nomogram included three variables, including age, presence of ST elevation and red cell distribution width at admission

Note: RDW – red blood cell distribution width. Instruction for usage: A total score was generated by using the number of the points of each factor on the corresponding axis with drawing a vertical line to “Points” axis. Summary the points of all the factors and drawing a vertical line to the “Risk of in-hospital mortality” line to determine the individual’s probability of death during hospitalization.

Рис. 3. Номограмма для прогнозирования госпитальной летальности при остром инфаркте миокарда. Номограмма включает три переменные: возраст, наличие подъема сегмента ST и ширину распределения эритроцитов при поступлении

Примечание: RDW – ширина распределения эритроцитов. Инструкция по применению: Общая оценка была получена с использованием количества баллов каждого фактора на соответствующей оси с проведением вертикальной линии к оси «Баллы». Суммируйте баллы всех факторов и проведите вертикальную линию к линии «Риск внутрибольничной смертности», чтобы определить вероятность смерти человека во время госпитализации.

association between elevated RDW levels and adverse outcomes in patients with ACS, reinforcing the potential prognostic value of RDW in this clinical context.

Although RDW has traditionally served as a diagnostic indicator for hematological disorders, such as chronic anemia resulting from vitamin deficiencies, liver dysfunction, or kidney failure, recent investigations have explored the involvement of RDW in the etiology of non-hematological disorders. Previous studies has identified a significant association between elevated RDW levels and an increased risk of hypertension, atrial fibrillation, AMI, heart failure, stroke, and mortality [3, 4]. Consistent with findings from other studies, our results indicate that heightened RDW is associated with a higher prevalence of additional risk factors, such as advanced age, arterial hypertension, prior CVA, atrial fibrillation, and PAD. Furthermore, our findings reveal a correlation between elevated RDW, low level of hemoglobin, reduced LVEF, and higher GRACE score, aligning with previous studies [3, 12, 13]. S. Huang et al. [11] studied the association between RDW and in-hospital mortality among 3101 patients with AMI found that, compared to patients in first tertile (RDW \leq 13.2%), patients in third tertile (RDW \geq 14.2%) had a lower of hemoglobin on admission (10.9 vs. 12.8 g/dL, $p < 0.001$) and a higher PCI rate (29.73% vs. 20%, $p < 0.001$). However, data on angiographic characteristics were not shown in this study. In our study, the lower level of PCI among high RDW group may be explained by lower 1-vessel CAD among these patients. There was no observed difference in the severity of CAD (2- or 3-vessel) between groups, although RDW has been shown to be positively correlated with the severity of CAD among AMI patients [14]. The association between RDW and left ventricular dysfunction may be explained by the trend toward higher arterial hypertension, atrial fibrillation and prior myocardial infarction rates in patients with high RDW in our cohort and in previous studies [4, 10, 13].

Anemia has been identified as a robust prognostic indicator for unfavorable outcomes in patients with AMI,

demonstrating its predictive efficacy in both short-term and long-term outcomes [15]. This observation implies that the prognostic utility of RDW in CAD may be contingent upon the presence of anemia. Nevertheless, it would be inaccurate to assert that the predictive capacity of RDW for major adverse events in ACS patients is solely attributable to anemia. S. Dabbah et al. [16] demonstrated that the prognostic significance of RDW in ACS patients remains independent of anemia, and an increase in RDW during hospitalization was associated with an unfavorable prognosis, indicating a dynamic nature of RDW. This finding aligns with a study by E. Cavusoglu et al. [17], wherein the predictive value of elevated RDW was evident in both anemic and non-anemic patients, consistent with our own results.

RDW may serve as a marker of renal insufficiency, a well-established risk factor for CAD. Elevated RDW has been associated with declining kidney function [3, 4]. However, in our study, no significant association was observed between higher serum creatinine levels and elevated RDW. Moreover, no discernible interaction between renal insufficiency and RDW concerning in-hospital mortality was identified. Consequently, the association between RDW and in-hospital mortality in AMI patients may be attributed to alternative mechanisms.

Previous studies have established an association between RDW with various inflammatory markers [7, 9, 18]. In the context of atherosclerosis, inflammatory factors influence RBCs, prompting the production of numerous immature RBCs from the bone marrow, resulting in elevated RDW levels and ineffective hematopoiesis [3]. The rupture of an unstable fibrous cap induces thrombosis, diminishing the deformability of RBCs entrapped within a fibrin clot, thereby elevating RDW. Furthermore, several pathophysiological mechanisms linking RDW to cardiovascular diseases, such as microvascular disorders, inflammatory cytokines, oxidative stress, free cholesterol, thrombosis, and involvement of neurohumoral and adrenergic systems, have been postulated

in the context of AMI [3, 4].

The GRACE risk score has demonstrated clear prognostic significance for in-hospital death stratification in patients with AMI, earning endorsement in current guidelines [15], with an AUC of 0.84 for predicting in-hospital mortality in the validation cohort. In our study, we identified age, ST elevation, and RDW as significant predictors of in-hospital death, yielding an AUC of 0.832. Consequently, our model's prognostic performance is comparable to that of the GRACE score with more risk variables. This underscores the potential role of RDW as a valuable risk factor for risk stratification in this patient population.

Numerous studies have investigated the additive value of RDW in the context of AMI. For instance, N. Zhao et al. [19] conducted a study involving 480 ACS patients over a median follow-up period of 37.2 months. The inclusion of RDW alongside the GRACE score resulted in a heightened AUC of 0.805 compared to the GRACE score alone (AUC = 0.749, $p = 0.034$) for predicting major adverse cardiac events, defined as all-cause death or non-fatal AMI. Similar findings were reported by Chang et al. [20] in a study involving 390 STEMI patients, with a combined AUC of 0.775 for RDW and the GRACE risk score in predicting Major Adverse Cardiac Events (MACEs) during a mean follow-up of 33.5 months. These findings suggest that RDW, as a biomarker, holds potential for assessing short-term outcomes in AMI.

Our study has several limitations. This single-center investigation, with a relatively small sample size and lacking nomogram validation, may restrict the generalizability and clinical application of our findings. The absence of data on essential variables such as folic acid, vitamin B12, iron levels, and detailed liver function tests poses a limitation, as subclinical deficiencies in these factors cannot be fully excluded. Despite subgroup analysis having shown no interaction, the cross-sectional design hinders the establishment of causal mechanisms underlying the observed association between RDW and mortality. Addressing these limitations in future research is crucial for a more nuanced understanding of RDW's predictive role in AMI.

Conclusions

RDW on admission was independently associated with in-hospital mortality in AMI patients. A nomogram, integrating age, ST elevation, and RDW, demonstrates excellent predictive performance for in-hospital death, facilitating the identification of patients at a heightened risk of adverse outcome.

Литература / References

- Salari N., Morddarvanjoghi F., Abdolmaleki A., Rasoulpoor S., Khaleghi A.A., Hezarkhani L.A. et al. The global prevalence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2023;23:206. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03231-w>
- Laforgia P.L., Aguadro C., Bronzato S., Durante A. The reduction of mortality in acute myocardial infarction: From bed rest to future directions. *Int. J. Prev. Med.* 2022;13(1):56. <https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM>
- Arkew M., Gemechu K., Haile K., Asmerom H. Red blood cell distribution width as novel biomarker in cardiovascular diseases: A literature review. *J. Blood Med.* 2022;13:413–424. <https://doi.org/10.2147/JBM.S367660>
- Danese E., Lippi G., Montagnana M. Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases. *J. Thorac. Dis.* 2015;7(10):E402–E411. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.04>
- Skjelbakken T., Lappegård J., Ellingsen T.S., Barrett-Connor E., Brox J., Løchen M.L. et al. Red cell distribution width is associated with incident myocardial infarction in a general population: The Tromsø Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2014;3(4):1–10. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001109>
- Borné Y., Smith J.G., Melander O., Engström G. Red cell distribution width in relation to incidence of coronary events and case fatality rates: A population-based cohort study. *Heart.* 2014;100(14):1119–1124. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305028>
- Lippi G., Targher G., Montagnana M., Salvagno G.L., Zoppini G., Guidi G.C. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009;133(4):628–632. <https://doi.org/10.5858/133.4.628>
- Wang R., Wen X., Huang C., Liang Y., Mo Y., Xue L. Association between inflammation-based prognostic scores and in-hospital outcomes in elderly patients with acute myocardial infarction. *Clin. Interv. Aging.* 2019;14:1199–1206. <https://doi.org/10.2147/CIA.S214222>
- Miyamoto K., Inai K., Takeuchi D., Shinohara T., Nakanishi T. Relationships among red cell distribution width, anemia, and interleukin-6 in adult congenital heart disease. *Circ. J.* 2015;79(5):1100–1106. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-1296>
- Uyarel H., Ergelen M., Cicek G., Kaya M.G., Ayhan E., Turkkan C. et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron. Artery Dis.* 2011;22(3):138–144. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e328342c77b>
- Huang S., Zhou Q., Guo N., Zhang Z., Luo L., Luo Y. et al. Association between red blood cell distribution width and in-hospital mortality in acute myocardial infarction. *Med. (United States).* 2021;100(15):E25404. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025404>
- Khaki S., Mortazavi S.H., Bozorgi A., Sadeghian S., Khoshnevis M., Mahmoodian M. Relationship between red blood cell distribution width and mortality of patients with acute myocardial infarction referring to Tehran heart center. *Crit. Pathw. Cardiol.* 2015;14(3):112–115. <https://doi.org/10.1097/HPC.0000000000000047>
- Polat N., Yıldız A., Oylumlu M., Kaya H., Acet H., Akil M.A. et al. Relationship between red cell distribution width and the GRACE risk score with in-hospital death in patients with acute coronary syndrome. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2014;20(6):577–582. <https://doi.org/10.1177/1076029613500707>
- Akin F., Köse N., Ayça B., Katkat F., Duran M., Uysal O.K. et al. Relation between red cell distribution width and severity of coronary artery disease in patients with acute myocardial infarction. *Angiology.* 2013;64(8):592–596. <https://doi.org/10.1177/0003319712461931>
- Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J., Coughlan J.J., Barbato E., Berry C. et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2023;44(38):3720–3826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
- Dabbah S., Hammerman H., Markiewicz W., Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2010;105(3):312–317. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.09.027>
- Cavusoglu E., Chopra V., Gupta A., Battala V.R., Poludasu S., Eng C. et al. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *Int. J. Cardiol.* 2010;141(2):141–146. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.11.187>
- Förhécz Z., Gombos T., Borgulya G., Pozsonyi Z., Prohászka Z., Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: Prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am. Heart J.* 2009;158(4):659–666. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.07.024>
- Zhao N., Mi L., Liu X., Pan S., Xu J., Xia D. et al. Combined value of red blood cell distribution width and global registry of acute coronary events risk score for predicting cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *PLoS One.* 2015;10(10):1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140532>
- Chang X., Zhang S., Zhang M., Zhang M.M., Zheng W.F., Ma H.F. et al. Combined value of red blood cell distribution width and global registry of acute coronary events risk score on predicting long-term major adverse cardiac events in STEMI patients undergoing primary PCI. *Oncotarget.* 2018;9(17):13971–13980. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24128>

Information on author contributions

Hoang T.H., Maiskov V.V. – data collection, statistical data processing, literature review, analysis, and interpretation of the results.

Merai I.A. – literature review, analysis, and interpretation of the results.

Kobalava Z.D. – research concept, study protocol.

All authors have made significant contributions to the development concepts, research, and manuscript preparation, read, and approved final version before publication.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Information about the authors

Truong H. Hoang, Cand. Sci. (Med.), PhD, Lecturer, Department of Internal Medicine, Pham Ngoc Thach University of Medicine, Ho Chi Minh City, Vietnam, Cardiologist at the Department of Cardiology 5, Tam Duc Heart Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam, <http://orcid.org/0000-0002-2013-2647>.

E-mail: truonghh@pnt.du.vn.

Viktor V. Maiskov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Medicine with a Course in Cardiology and Functional Diagnostics named after V.S. Moiseev, Medical Institute of RUDN University, Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Vinogradov Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0009-0002-2135-2606>.

E-mail: maisikov-angio@yandex.ru.

Imad A. Merai, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Medicine with a Course in Cardiology and Functional Diagnostics named after V.S. Moiseev, Medical Institute of RUDN University, Head of the I Department of Resuscitation and Intensive Care of Cardiological Profile, Vinogradov Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-6818-8845>.

E-mail: imadmerai@yahoo.com.

Zhanna D. Kobalava, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Medicine with a Course in Cardiology and Functional Diagnostics named after V.S. Moiseev, Medical Institute of RUDN University, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-5873-1768>.

E-mail: zkobalava@mail.ru.

 **Truong H. Hoang**, e-mail: truonghh@pnt.edu.vn.

Received 09.02.2024;
review received 02.05.2024;
accepted for publication 04.12.2025.

Информация о вкладе авторов

Хоанг Ч.Х., Майсков В.В. – сбор материала, статистическая обработка данных, литературный обзор, анализ и интерпретация результатов.

Мерай И.А. – литературный обзор, анализ и интерпретация результатов.

Кобалава Ж.Д. – концепция и дизайн исследования.

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

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Сведения об авторах

Хоанг Чыонг Хюй, канд. мед. наук, преподаватель, кафедра внутренних болезней, Медицинский университет Фама Нгок Тача, Хошимин, Вьетнам; врач-кардиолог, кардиологическое отделение 5, Кардиологическая больница Там Дык, Хошимин, Вьетнам, <http://orcid.org/0000-0002-2013-2647>.

E-mail: truonghh@pnt.du.vn.

Майсков Виктор Викторович, канд. мед. наук, доцент, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева, Медицинский институт РУДН; заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ, Москва, Россия, <http://orcid.org/0009-0002-2135-2606>.

E-mail: maisikov-angio@yandex.ru.

Мерай Имад Ахмадович, канд. мед. наук, доцент, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева, Медицинский институт РУДН; заведующий I отделением реанимации и интенсивной терапии кардиологического профиля, ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ, Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-6818-8845>.

E-mail: imadmerai@yahoo.com.

Кобалава Жанна Давидовна, д-р мед. наук, чл.-кор. РАН, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева, Медицинский институт РУДН, Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-5873-1768>.

E-mail: zkobalava@mail.ru.

 **Хоанг Чыонг Хюй**, e-mail: truonghh@pnt.edu.vn

Поступила 09.02.2024;
рецензия получена 02.05.2024;
принята к публикации 04.12.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-85-94>
УДК 616.12-008.331.3:616.24-005.6-002.2-053

Резервные возможности сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

О.Я. Васильцева¹, Д.Ф. Зейналов¹, А.Г. Едемский¹, Д.С. Гранкин¹,
А.Г. Лавров³, Д.А. Сирота^{1, 2}, А.М. Чернявский^{1, 2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина Минздрава России), 360055, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Речуновская, 15

² Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (НГМУ Минздрава России), 630091, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Красный проспект, 52

³ Общество с ограниченной ответственностью «Новые информационные технологии» (ООО «НовИнТех»), 634029, Российская Федерация, Томск, ул. Затеевский переулок, 8

Аннотация

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является тяжелым заболеванием, связанным с тромботическим поражением легочных артерий и вторичной микроваскулопатией, которые приводят к прогрессированию легочной гипертензии и сердечной недостаточности. Легочная эндартерэктомия (ЛЭЭ) – приоритетный способ лечения ХТЭЛГ. **Цель исследования:** изучить резервные возможности сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов с ХТЭЛГ. **Материал и методы.** В ретроспективное когортное обсервационное исследование включены 403 пациента в возрасте от 19 до 77 лет с ХТЭЛГ, которым была выполнена ЛЭЭ в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» с 2004 по 2021 г. Параметры трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), тензиометрии малого круга кровообращения (МКК), легочных функциональных тестов, теста шестиминутной ходьбы (Т6МХ) и шкалы Борга оценивались до операции, после проведенной ЛЭЭ перед выпиской и спустя 12 мес. после операции. **Результаты.** При сравнении данных трансторакальной ЭхоКГ после ЛЭЭ перед выпиской выявлено снижение систолического давления в правом желудочке (СДПЖ) с $82,2 \pm 23,1$ до $44,9 \pm 16,2$ мм рт. ст., что привело к улучшению показателей внутрисердечной гемодинамики, характеризующих работу правых отделов сердца. Эти улучшения сохранялись и в отдаленном периоде. Анализ показателей тензиометрии МКК у пациентов с ХТЭЛГ после проведенной ЛЭЭ перед выпиской показал, что у всех пациентов имело место значительное снижение среднего давления в легочной артерии (СрДЛА) – с $48,3 \pm 14,5$ до $27,1 \pm 10,7$ мм рт. ст. (в 1,8 раза), что сопровождалось снижением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) в 2,8 раза и повышением сердечного выброса (СВ). В отдаленном периоде после проведенной ЛЭЭ также регистрировалось улучшение показателей тензиометрии МКК. При сравнении показателей легочных функциональных тестов выявлено статистически значимое снижение дыхательного и минутного объемов дыхания. После ЛЭЭ по Т6МХ пройденная дистанция увеличилась на 19,0 м, в отдаленном периоде – на 60,6 м. Одышка по шкале Борга снизилась с «тяжелой» до «умеренной», в отдаленном периоде – до «легкой». **Заключение.** Полученные результаты демонстрируют продолжение восстановительных процессов сердечно-сосудистой и дыхательной систем в ближайшем послеоперационном периоде и далее в течение года наблюдения после ЛЭЭ, что свидетельствует о значительных резервных возможностях сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также о потенциальной излечимости пациентов с ХТЭЛГ.

Ключевые слова:	легочная эндартерэктомия; хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; резидуальная легочная гипертензия; трансторакальная эхокардиография; тензиометрия малого круга кровообращения; легочные функциональные тесты; толерантность к физической нагрузке.
Финансирование:	бюджетное.
Соответствие принципам этики:	протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

✉ Зейналов Девран Фикрадович, e-mail: devranzeynalov@mail.ru.

Для цитирования:

Васильцева О.Я., Зейналов Д.Ф., Едемский А.Г., Гранкин Д.С., Лавров А.Г., Сирота Д.А., Чернявский А.М. Резервные возможности сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(1):85–94. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-85-94>.

Reserve capabilities of the cardiovascular and respiratory systems in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Oksana Ya. Vasil'tseva¹, Devran F. Zeynalov¹, Alexander G. Edemsky¹, Denis S. Grankin¹, Alexey G. Lavrov³, Dmitry A. Sirota^{1, 2}, Alexander M. Chernyavskiy^{1, 2}

¹ E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (E. Meshalkin NMRC), 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 52, Krasny Prospekt str., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

³ NovInTech LLC, 8, Zateevsky lane str., Tomsk, 634029, Russian Federation

Abstract

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a serious disease associated with thrombotic lesions of the pulmonary arteries and secondary microvasculopathy, leading to the progression of pulmonary hypertension and heart failure. Pulmonary endarterectomy (PEA) is the preferred treatment for CTEPH. **Aim:** To study the reserve capabilities of the cardiovascular and respiratory systems in patients with CTEPH. **Material and Methods.** The retrospective cohort observational study included 403 patients aged 19 to 77 years with CTEPH who underwent PEA at the National Medical Research Center named after. ak. E.N. Meshalkin from 2004 to 2021. Parameters of transthoracic echocardiography, pulmonary circulation tensiometry, pulmonary function tests, six-minute walk test and Borg scale were assessed before surgery, after PEA before discharge and after surgery 12 months later. **Results.** When comparing transthoracic echocardiography data at the hospital stage after PEA, a decrease in right ventricular systolic pressure was revealed from 82.2 ± 23.1 to 44.9 ± 16.2 mm Hg, leading to an improvement in intracardiac hemodynamics, characterizing the right heart function. These improvements continued into the long-term follow-up. Analysis of pulmonary circulation tensiometry in CTEPH patients after PEA showed that all patients had a significant decrease in mean pulmonary artery pressure - from 48.3 ± 14.5 to 27.1 ± 10.7 mmHg (by 1.8 times), which was accompanied by a decrease in pulmonary vascular resistance by 2.8 times and an increase in cardiac output. In the long-term follow-up improvements in the pulmonary circulation tensiometry indicators also persisted. When comparing the indicators of pulmonary function tests, a statistically significant decrease in tidal and minute respiratory volumes was revealed. After PEA six-minute walk test distance increased by 19.0 meters, in the long-term follow-up - by 60.6 meters; shortness of breath according to the Borg scale decreased from "severe" to "moderate", in the long-term follow-up - to "mild". **Conclusion.** The results obtained demonstrate the continuation of the cardiovascular and respiratory systems recovery processes in the immediate postoperative period, and further during the year of observation after PEA, indicate significant reserve capabilities of the cardiovascular and respiratory systems, and the potential cure of patients with CTEPH.

Keywords:	pulmonary endarterectomy; chronic thromboembolic pulmonary hypertension; residual pulmonary hypertension; transthoracic echocardiography; pulmonary circulation tensiometry; pulmonary function tests; exercise tolerance.
Funding:	the study carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
Compliance with ethical standards:	the protocol of the study was approved by the local ethics committee of E. Meshalkin NMRC of the Ministry of Health of Russia.
For citation:	Vasil'tseva O.Ya., Zeynalov D.F., Edemsky A.G., Grankin D.S., Lavrov A.G., Sirota D.A., Chernyavskiy A.M. Reserve capabilities of the cardiovascular and respiratory systems in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(1):85–94. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-85-94 .

Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является тяжелым заболеванием, связанным с тромботическим поражением легочных артерий и вторичной микроваскулопатией, которые приводят к прогрессированию легочной гипертензии, сердечной недостаточности и в конечном итоге к летальному исходу [1–3].

В лечении ХТЭЛГ легочная эндартерэктомия (ЛЭЭ) сохраняет статус приоритетного способа лечения^{1, 2, 3} [4–6]. Несмотря на исходную тяжесть состояния операбельных пациентов, они потенциально излечимы при своевременно выполненной ЛЭЭ [3, 7].

Одной из главных причин послеоперационной летальности после ЛЭЭ является резидуальная легочная гипертензия (ЛГ). Данные о резидуальной ЛГ после ЛЭЭ достаточно разноречивы [8–11], и, согласно мнению экспертов, ее частота недооценивается. При этом наличие резидуальной ЛГ в отдаленном послеоперационном периоде во многом определяет качество жизни и дальнейшее течение заболевания у пациентов с ХТЭЛГ [5].

Ввиду структурных изменений сердечно-сосудистой и дыхательной систем при длительном анамнезе ХТЭЛГ пациенты имеют ограничения активности, обусловленные ведущим симптомом данного заболевания – одышкой [2, 4]. Представляет интерес исследование резервных возможностей восстановления функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов с ХТЭЛГ после ЛЭЭ и способов их определения для разработки более эффективных стратегий диагностики и профилактики резидуальной ЛГ [6].

Цель исследования: изучить резервные возможности сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов с ХТЭЛГ с помощью неинвазивных и инвазивных методов исследования после ЛЭЭ.

Материал и методы

Ретроспективно в обсервационное когортное исследование включены пациенты с ХТЭЛГ (n = 403), госпитализированные в клинику ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России в период с 22.11.2004 по 31.12.2021 гг. для оперативного лечения в объеме ЛЭЭ. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Центра.

Диагноз ХТЭЛГ устанавливался согласно действующим клиническим рекомендациям⁴ и подтверждался данными комплексного клиничко-инструментального обследования, включающего общеклиническое обследование,

лабораторные и инструментальные методы исследования. В качестве критериев ХТЭЛГ использовали: 1) гемодинамические показатели – среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) ≥ 25 мм рт. ст.; давление заклинивания в легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст.; легочное сосудистое сопротивление > 3 ЕД Вуда, измеренные при катетеризации правых отделов сердца (КПОС); 2) данные визуализирующих методов исследования (выявленный дефект перфузии); 3) наличие в анамнезе антикоагулянтной терапии в течение не менее 3 мес. после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии^{5, 6}.

Всем пациентам до хирургического вмешательства проводилось общее клиническое обследование, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ); КПОС и тензиометрия малого круга кровообращения (МКК); бодиплетизмография и определение диффузионной способности легких; кардиопульмональное нагрузочное тестирование; тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) с оценкой уровня одышки по шкале Борга.

После ЛЭЭ на третьи сутки после операции выполнялась контрольная тензиометрия МКК, перед выпиской из стационара – трансторакальная ЭхоКГ, а также Т6МХ с оценкой уровня одышки по шкале Борга. Дыхательные тесты в процессе госпитализации после проведения ЛЭЭ не проводились в связи с невозможностью адекватной оценки результатов исследований, связанной с отеком области хирургического вмешательства, способностью адекватного выполнения тестов в раннем послеоперационном периоде.

После проведенной ЛЭЭ пациентам с сохраняющейся резидуальной ЛГ была рекомендована повторная госпитализация через 12 мес. после ЛЭЭ для контрольного обследования. А у пациентов со снижением СрДЛА до физиологических значений повторная госпитализация через 12 мес. после ЛЭЭ не рекомендовалась. Было достаточно амбулаторного наблюдения и контроля трансторакальной ЭхоКГ в динамике.

В отдаленном послеоперационном периоде (через 12 мес.) повторно проводился тот же комплекс исследований, что и перед ЛЭЭ.

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась по стандартной методике в положении на левом боку. Проанализированы следующие показатели: систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ); конечный диастолический объем правого желудочка (КДО ПЖ); площадь правого желудочка; фракционное изменение площади правого желудочка (ФИП ПЖ); систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE); систолическое дав-

¹ Huisman M.V., Humbert M., Jennings C.S., Jimenez D., Kucher N., Lang I.M. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart J.* 2020;41(4):543A603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

² Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Акчурин Р.С., Аншелес А.А. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). *Евразийский кардиологический журнал.* 2021;(1):6–43. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43>

³ Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е., Волков А.В., Веселова Т.Н., Галявич А.С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;(12):198–267. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683>

⁴ См. сноски 1–3.

⁵ Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Акчурин Р.С., Аншелес А.А. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). *Евразийский кардиологический журнал.* 2021;(1):6–43. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43>

⁶ Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е., Волков А.В., Веселова Т.Н., Галявич А.С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;(12):198–267. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683>

Дизайн исследования

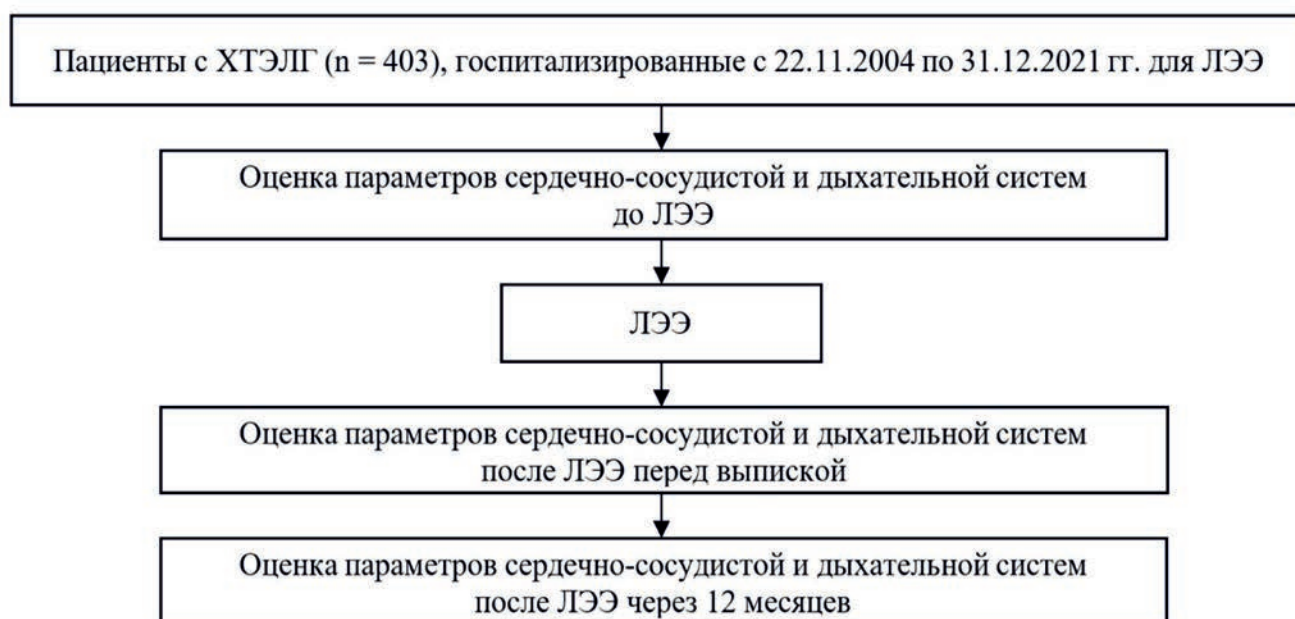


Рис. 1. Дизайн исследования

Примечание: ХТЭЛГ – хроническая тромбэмболическая легочная гипертензия; ЛЭЭ – легочная эндартерэктомия.

Fig. 1. Study design

Note: CTEPH – chronic thromboembolic pulmonary hypertension; PEA – pulmonary endarterectomy.

ление в легочной артерии (PASP); отношение TAPSE к PAS; конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ); фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Катетеризация правых отделов сердца и тензиометрия МКК выполнялись по стандартной методике с помощью катетера Swan-Ganz 7 Fr (B. Braun, США) – через интродьюсер 7 Fr, стоящий в правой внутренней яремной вене. Определялось систолическое, диастолическое и СрДЛА, давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), давление в правом предсердии, сердечный выброс (СВ), сердечный индекс (СИ), легочно-сосудистое сопротивление (ЛСС) МКК.

Бодиплетизмография и определение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) методом одиночного вдоха выполнялись на компьютерном бодиплетизмографе MasterScreen Body (JAEGER, Германия). Обследование и оценка результатов проводились в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Европейского респираторного и Американского торакального обществ⁷. Были проанализированы следующие параметры: бронхиальное сопротивление; остаточный объем легких (ООЛ); общая емкость легких (ОЕЛ); внутригрудной объем (ВГО); жизненная емкость легких (ЖЕЛ); форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ); объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1); ОФВ1 / ЖЕЛ (индекс Тиффно); максимальная

объемная скорость выдоха: 25% ФЖЕЛ (МОС25), 50% ФЖЕЛ (МОС50), 75% ФЖЕЛ (МОС75); минутный объем дыхания (МОД); DLCO, альвеолярный объем.

Кардиопульмональное нагрузочное тестирование выполнялось по стандартной методике на аппарате для спирометрии (нагрузочный тест) Охусон-Pro (JAEGER, Германия). Обследование и оценка результатов проводились в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского респираторного и Американского торакального обществ⁸. Проанализированы параметры восстановления легочной вентиляции и газообмена: пиковое потребление кислорода, метаболический эквивалент (MET).

Оценка толерантности к физической нагрузке осуществлялась с помощью Т6МХ, количественная оценка уровня одышки – непосредственно после окончания Т6МХ на пике физической нагрузки с использованием шкалы Борга.

На основании данных проведенного исследования пациентам выполнено хирургическое вмешательство в объеме ЛЭЭ в условиях глубокой гипотермии (18 °С) и циркуляторного ареста. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием пакетов статистических программ IBM SPSS STATISTICS 23 и R. Проверка нор-

⁷ Bhakta N.R., McGowan A., Ramsey K.A., Borg B., Kivastik J., Knight S.L. European Respiratory Society. American Thoracic Society technical statement: standardisation of the measurement of lung volumes, 2023 update. *Eur. Resp. J.* 2023;62(4):15–23. <https://doi.org/10.1183/13993003.01519-2022>

⁸ Bhakta N.R., McGowan A., Ramsey K.A., Borg B., Kivastik J., Knight S.L. European Respiratory Society. American Thoracic Society technical statement: standardisation of the measurement of lung volumes, 2023 update. *Eur. Resp. J.* 2023;62(4):15–23. <https://doi.org/10.1183/13993003.01519-2022>

мальности распределения количественных показателей выполнялась с помощью критериев Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро – Уилка и визуально с помощью построения гистограмм. Однородность дисперсий количественных показателей на этапах наблюдения оценивалась с помощью критерия Левена. При попарных сравнениях количественных показателей на этапах наблюдения использовался парный критерий Стьюдента. При множественных сравнениях для контроля над групповой вероятностью ошибки первого рода применялся метод Холма – Бонферрони. Количественные показатели представлены средним значением (M), стандартным отклонением (SD) и 95% доверительным интервалом (95% ДИ) для среднего значения. Критический уровень значимости *p* для всех используемых процедур статистического анализа принимался равным 0,05.

Результаты

С 22.11.2004 по 31.12.2021 гг. на базе ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России ЛЭЭ выполнена 403 пациентам с диагнозом ХТЭЛГ, из которых 58% мужчины. Средний возраст пациентов на момент операции был $49,9 \pm 12,7$ года. Госпитальный период составлял $28,9 \pm 13,9$ сут. ТЭЛА в анамнезе выявлена у 395 пациентов (98%) с ХТЭЛГ. Временной интервал от последнего эпизода ТЭЛА до прогрессирования клинических проявлений ХТЭЛГ составлял $24,8 \pm 27,1$ мес. (95% ДИ 22,1; 27,4), время от прогрессирования клинических проявлений ХТЭЛГ до установления диагноза ХТЭЛГ в экспертном центре, согласно действующим рекомендациям, – $6,9 \pm 8,4$ мес. (95% ДИ 6,1; 7,7). Временной интервал от прогрессирования клинических проявлений ХТЭЛГ до операции ЛЭЭ был равен $10,2 \pm 10,1$ мес. (95% ДИ 9,2; 11,2). Временной интервал от установления диагноза ХТЭЛГ до проведения ЛЭЭ составлял $3,2 \pm 4,0$ мес. (95% ДИ 2,8; 3,5). Временные интервалы от последнего эпизода ТЭЛА (через 3 мес. непрерывной оптимальной антикоагулянтной терапии) до установления диагноза ХТЭЛГ в экспертном центре были объединены в общий показатель – «время задержки диагноза», который был равен $28,7 \pm 32,5$ мес. А временные интервалы от последнего эпизода

ТЭЛА (через 3 мес. непрерывной оптимальной антикоагулянтной терапии) до проведения ЛЭЭ были объединены в общий показатель – «время задержки лечения», который соответствовал $32,0 \pm 34,5$ мес. Послеоперационная летальность пациентов на госпитальном этапе составляла 30 человек (7,4%), в отдаленном периоде – 19 человек (5,1%). Всего в течение 17 лет было зарегистрировано 49 летальных случаев.

У всех пациентов ($n = 403$) с ХТЭЛГ до операции проанализированы основные показатели как внутрисердечной гемодинамики, так и гемодинамики МКК, функции дыхания, результаты Т6МХ и шкалы Борга.

После проведенной ЛЭЭ у пациентов ($n = 373$) также исследованы основные показатели внутрисердечной гемодинамики и гемодинамики МКК, результаты Т6МХ и шкалы Борга. Согласно данным тензиометрии МКК, резидуальная ЛГ после операции сохранялась у 103 человек (27,6%).

Проанализированы основные показатели внутрисердечной гемодинамики у 354 пациентов в отдаленном послеоперационном периоде (через 12 мес. после ЛЭЭ). У 78 пациентов в отдаленном послеоперационном периоде также исследованы основные показатели гемодинамики МКК, функции дыхания, результаты Т6МХ и шкалы Борга.

При сравнении данных трансторакальной ЭхоКГ после ЛЭЭ перед выпиской выявлено снижение СДПЖ с $82,2 \pm 23,1$ до $44,9 \pm 16,2$ мм рт. ст. Снижение СДПЖ привело к улучшению внутрисердечной гемодинамики, которое сопровождалось уменьшением КДО ПЖ с $97,3 \pm 42,0$ до $56,6 \pm 24,5$ мл и площади ПЖ с $30,6 \pm 8,4$ до $22,8 \pm 5,7$ см², повышением ФИП ПЖ с $28,8 \pm 7,5$ до $36,8 \pm 6,2$ и TAPSE с $13,4 \pm 3,1$ до $14,7 \pm 3,1$ мм. При этом снижение давления в ПЖ и повышение TAPSE привело к экспоненциальному росту отношения TAPSE / PASP (с $0,169 \pm 0,079$ до $0,391 \pm 0,139$ мм/мм рт. ст.) – параметра, являющегося независимым маркером оценки тяжести и прогнозирования исходов ХТЭЛГ. Его повышение характеризуется низким риском клинического ухудшения, а снижение – высоким риском [12]. В процессе госпитализации также выявлено увеличение КДО ЛЖ с $67,5 \pm 26,9$ до $78,3 \pm 24,5$ мл (табл. 1).

Таблица 1. Показатели трансторакальной эхокардиографии у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией до операции и перед выпиской после проведенной легочной эндартерэктомии

Table 1. Indicators of transthoracic echocardiography in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before surgery and before discharge after PEA

Показатели	До ЛЭЭ ($n = 403$)		После ЛЭЭ перед выпиской ($n = 373$)		<i>p</i> -value
	<i>M</i> ± <i>SD</i>	95% ДИ	<i>M</i> ± <i>SD</i>	95% ДИ	
СДПЖ, мм рт. ст.	$82,2 \pm 23,1$	[79,9; 84,6]	$44,9 \pm 16,2$	[43,2; 46,6]	< 0,001
КДО ПЖ, мл	$97,3 \pm 42,0$	[92,5; 102,2]	$56,6 \pm 24,5$	[53,8; 59,4]	< 0,001
Площадь ПЖ, см ²	$30,6 \pm 8,4$	[29,3; 32,0]	$22,8 \pm 5,7$	[21,7; 23,9]	< 0,001
ФИП ПЖ, %	$28,8 \pm 7,5$	[27,8; 29,8]	$36,8 \pm 6,2$	[36,0; 37,6]	< 0,001
TAPSE, мм	$13,4 \pm 3,1$	[12,9; 13,9]	$14,7 \pm 3,1$	[14,2; 15,2]	< 0,001
TAPSE / PASP, мм/мм рт. ст.	$0,169 \pm 0,079$	[0,151; 0,187]	$0,391 \pm 0,139$	[0,364; 0,417]	< 0,001
КДО ЛЖ, мл	$67,5 \pm 26,9$	[64,8; 70,2]	$78,3 \pm 24,5$	[75,8; 80,8]	< 0,001
ФВ ЛЖ, %	$65,4 \pm 8,1$	[64,6; 66,2]	$63,4 \pm 7,4$	[62,7; 64,2]	< 0,001

Примечание: здесь и далее в таблице 2: ЛЭЭ – легочная эндартерэктомия; M – среднее значение показателя; SD – среднеквадратичное отклонение; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке; КДО ПЖ – конечный диастолический объем правого желудочка; ПЖ – правый желудочек; ФИП ПЖ – фракционное изменение площади правого желудочка; TAPSE – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана; PASP – систолическое давление в легочной артерии; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

При сравнении данных трансторакальной ЭхоКГ у пациентов с ХТЭЛГ до ЛЭЭ и в отдаленном послеоперационном периоде (через 12 мес.) сохранялось статистически значимое улучшение показателей внутрисердечной гемодинамики, характеризующих работу правых отделов сердца в виде снижения СДПЖ с $82,2 \pm 23,1$ до $44,8 \pm 17,1$ мм рт. ст., КДО ПЖ с $97,3 \pm 42,0$ до $56,6 \pm 24,5$

мл, площади ПЖ с $30,6 \pm 8,4$ до $22,8 \pm 5,7$ см², что привело к повышению ФИП ПЖ с $28,8 \pm 7,5$ до $36,8 \pm 6,2\%$, а TAPSE – с $13,4 \pm 3,1$ до $16,7 \pm 3,4$ мм. При этом TAPSE / PASP как интегральный показатель возрос в 2,3 раза (с $0,169 \pm 0,079$ до $0,403 \pm 0,174$ мм/мм рт. ст.). Также зафиксировано увеличение КДО ЛЖ в динамике (табл. 2, рис.2 и 3).

Таблица 2. Показатели трансторакальной эхокардиографии у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией до операции и через 12 месяцев после проведенной легочной эндартерэктомии

Table 2. Indicators of transthoracic echo-cardiography in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before surgery and 12 months after PEA

Показатели	До ЛЭЭ (n = 403)		После ЛЭЭ перед выпиской (n = 373)		p-value
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
СДПЖ, мм рт. ст.	82,2 ± 23,1	[79,9; 84,6]	44,8 ± 17,1	[40,9; 48,7]	< 0,001
КДО ПЖ, мл	97,3 ± 42,0	[92,5; 102,2]	59,6 ± 27,2	[52,7; 66,5]	< 0,001
Площадь ПЖ, см ²	30,6 ± 8,4	[29,3; 32,0]	20,7 ± 5,7	[18,8; 22,6]	< 0,001
ФИП ПЖ, %	28,8 ± 7,5	[27,8; 29,8]	38,7 ± 6,8	[37,1; 40,4]	< 0,001
TAPSE, мм	13,4 ± 3,1	[12,9; 13,9]	16,7 ± 3,4	[15,8; 17,6]	< 0,001
TAPSE / PASP, мм/мм рт. ст.	0,169 ± 0,079	[0,151; 0,187]	0,403 ± 0,174	[0,339; 0,467]	< 0,001
КДО ЛЖ, мл	67,5 ± 26,9	[64,8; 70,2]	83,6 ± 26,2	[77,5; 89,6]	< 0,001
ФВ ЛЖ, %	65,4 ± 8,1	[64,6; 66,2]	63,4 ± 6,7	[61,9; 64,9]	0,123

Динамика показателей трансторакальной ЭхоКГ



Рис. 2. Динамика показателей трансторакальной эхокардиографии

Примечание: ЛЭЭ – легочная эндартерэктомия; ПЖ – правый желудочек; СДПЖ – систолическое давление в ПЖ; КДО ПЖ – конечный диастолический объем ПЖ; ФИП ПЖ – фракционное изменение площади ПЖ; TAPSE – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана.

Fig. 2. Dynamics of transthoracic EchoCG parameters

Note: PEA – pulmonary endarterectomy; RV – right ventricle; RVSP – right ventricular pressure systolic; EDV RV – end-diastolic volume of the right ventricle; FAC RV – fractional change in right ventricular area; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion.

Динамика показателей TAPSE/PASP по данным ЭхоКГ

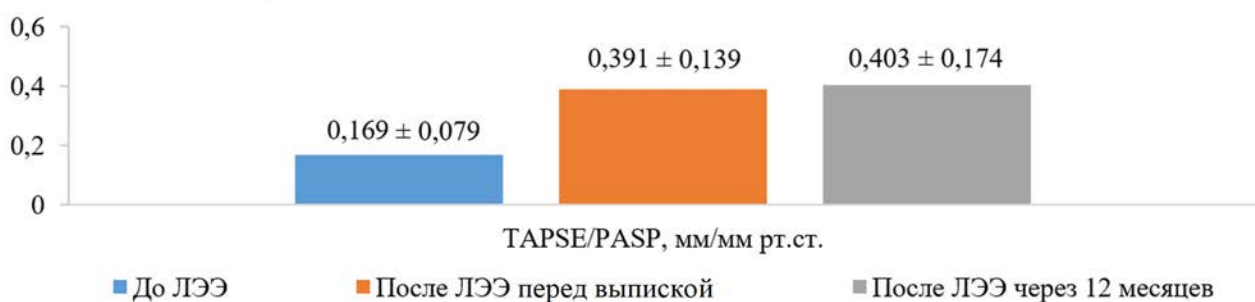


Рис. 3. Динамика показателей TAPSE / PASP по данным эхокардиографии

Примечание: ЛЭЭ – легочная эндартерэктомия; TAPSE – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана; PASP – систолическое давление в легочной артерии.

Fig. 3. Dynamics of TAPSE / PASP indicators according to EchoCG data

Note: PEA – pulmonary endarterectomy; EchoCG – echo-cardiography; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion; PASP – pulmonary artery systolic pressure.

Анализ показателей тензиометрии МКК у пациентов с ХТЭЛГ до операции и после проведенной ЛЭЭ перед выпиской показал, что у всех обследуемых имело место значительное снижение СрДЛА – с $48,3 \pm 14,5$ до

$27,1 \pm 10,7$ мм рт. ст. (в 1,8 раза), что привело к повышению СВ с $4,0 \pm 1,3$ до $5,2 \pm 1,7$ л/мин. Кроме того, выявлено снижение ЛСС в 2,8 раза – с $812,3 \pm 462,6$ до $288,5 \pm 200,9$ дин \times с \times см⁻⁵ (табл. 3).

Таблица 3. Показатели тензиометрии малого круга кровообращения при катетеризации правых отделов сердца у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией до операции и перед выпиской после проведенной легочной эндартерэктомии

Table 3. Indicators of pulmonary circulation tensiometry during RHC in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before surgery and before discharge after PEA

Показатели	До ЛЭЭ (n = 403)		После ЛЭЭ перед выпиской (n = 373)		p-value
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
СрДЛА, мм рт. ст.	48,3 ± 14,5	[46,7; 50,0]	27,1 ± 10,7	[24,9; 29,3]	< 0,001
СВ, л/мин	4,0 ± 1,3	[3,9; 4,2]	5,2 ± 1,7	[4,9; 5,5]	< 0,001
ЛСС, дин \times с \times см ⁻⁵	812,3 ± 462,6	[759,9; 864,6]	288,5 ± 200,9	[248,9; 328,2]	< 0,001

Примечание: здесь и далее в таблице 4: ЛЭЭ – легочная эндартерэктомия; M – среднее значение показателя; SD – среднеквадратичное отклонение; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; КПОС – катетеризация правых отделов сердца; СрДЛА – среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; СВ – сердечный выброс; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление.

При сравнении показателей тензиометрии МКК у пациентов с ХТЭЛГ до операции и в отдаленном периоде после проведенной ЛЭЭ сохраняются статистически зна-

чимые улучшения в виде снижения СрДЛА, ЛСС и повышения СВ (табл. 4, рис. 4 и 5).

Таблица 4. Показатели тензиометрии малого круга кровообращения при катетеризации правых отделов сердца у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией до операции и через 12 месяцев после проведенной легочной эндартерэктомии

Table 4. Indicators of pulmonary circulation tensiometry during RHC in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before surgery and after PEA 12 months later

Показатели	До ЛЭЭ (n = 403)		После ЛЭЭ через 12 мес. (n = 78)		p-value
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
СрДЛА, мм рт. ст.	48,3 ± 14,5	[46,7; 50,0]	28,5 ± 13,8	[25,4-31,6]	< 0,001
СВ, л/мин	4,0 ± 1,3	[3,9; 4,2]	4,9 ± 1,6	[4,5; 5,3]	0,002
ЛСС, дин \times с \times см ⁻⁵	812,3 ± 462,6	[759,9; 864,6]	328,4 ± 323,8	[254,4; 402,4]	< 0,001

Динамика показателей тензиометрии МКК

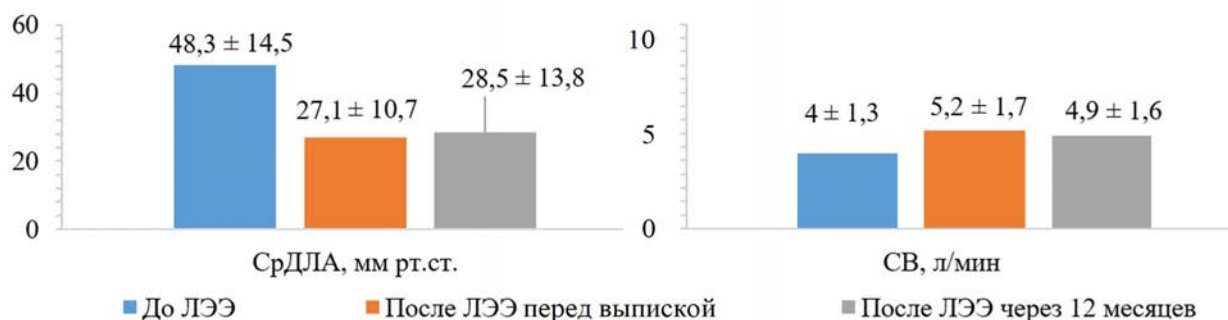


Рис. 4. Динамика показателей тензиометрии малого круга кровообращения

Примечание: ЛЭЭ – легочная эндартерэктомия; МКК – малый круг кровообращения; СрДЛА – среднее давление в легочной артерии; СВ – сердечный выброс.

Fig. 4. Dynamics of pulmonary circulation tensiometry indices

Note: PEA – pulmonary endarterectomy; mPAP – mean pulmonary arterial pressure; CO – cardiac output.

При сравнении показателей легочных функциональных тестов (бодиплетизмографии, диффузионной способности легких и кардиопульмонального нагрузочного тестирования) у пациентов с ХТЭЛГ до операции и в отдаленном периоде после проведенной ЛЭЭ выявлено снижение дыхательного объема с $1,8 \pm 7,4$ до $1,6 \pm 2,9$ л и минутного объема дыхания с $16,4 \pm 5,0$ до $15,7 \pm 5,4$ л/мин. При анализе остальных показателей бодиплетиз-

мографии, таких как бронхиальное сопротивление, ООЛ, ОЕЛ, ВГО, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1 / ФЖЕЛ, МОС25, МОС50, МОС75 и при оценке DLCO, а также показателей кардиопульмонального теста (пиковое потребление кислорода, метаболический эквивалент (МЕТ)) до и после операции ЛЭЭ в отдаленном периоде через 12 мес. значимых изменений не наблюдалось (табл. 5).

Динамика показателей ЛСС по данным тензиометрии МКК



Рис. 5. Динамика показателей легочной эндартерэктомии по данным тензиометрии малого круга кровообращения
Примечание: ЛЭЭ – легочная эндартерэктомия; МКК – малый круг кровообращения; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление.
Fig. 5. Dynamics of PVR parameters according to tensiometry of the pulmonary circulation
Note: PEA – pulmonary endarterectomy; PVR – pulmonary vascular resistance.

Таблица 5. Динамика показателей функции внешнего дыхания и эффективности легочной вентиляции у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией до операции и через 12 месяцев после операции легочной эндартерэктомии

Table 5. Dynamics of external respiratory function indicators and pulmonary ventilation efficiency in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before surgery and after PEA 12 months later

Показатели	До ЛЭЭ (n = 403)		После ЛЭЭ через 12 мес. (n = 78)		p-value
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
Дыхательный объем, л	1,8 ± 7,4	[0,8; 2,7]	1,6 ± 2,9	[0,5; 2,8]	< 0,001
Минутный объем дыхания, л/мин	16,4 ± 5,0	[15,8; 17,1]	15,7 ± 5,4	[13,6; 17,9]	< 0,001

Примечание: ЛЭЭ – легочная эндартерэктомия; M – среднее значение показателя; SD – среднеквадратичное отклонение; 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

При сопоставлении показателей Т6МХ с оценкой уровня одышки по шкале Борга у пациентов с ХТЭЛГ до операции и после проведенной ЛЭЭ перед выпиской пройденная дистанция увеличилась на 19,0 м – с $375,4 \pm 64,3$ м, 95% ДИ [360,6; 390,1] до $394,1 \pm 61,3$ м, 95% ДИ [379,9; 408,2]; $p < 0,001$. При этом значение уровня одышки по шкале Борга исходно составляло 4,9 ± 0,9 балла, 95% ДИ [4,6; 5,1], что характеризовалось как «тяжелая» одышка после выполненного Т6МХ, а в динамике после проведенной ЛЭЭ оно снизилось до $3,2 \pm 0,7$ балла, 95% ДИ [3,0; 3,4]; $p < 0,001$, что оценивалось уже как «умеренная» одышка.

При сопоставлении показателей Т6МХ с оценкой уровня одышки по шкале Борга у пациентов с ХТЭЛГ до операции и в отдаленном периоде (12 мес.) после проведенной ЛЭЭ пройденная дистанция увеличилась на 60,6 м (с $375,4 \pm 64,3$ до $436,1 \pm 53,6$ м, 95% ДИ [423,7; 448,5]; $p < 0,001$). При этом значение уровня одышки по шкале Борга снизилось до 2,4; 95% ДИ [2,3; 2,6]; $p < 0,001$, что соответствует градации «легкая» одышка.

Обсуждение

Несмотря на достижения в хирургии ХТЭЛГ, частота резидуальной ЛГ остается высокой в силу множества факторов, оказывающих влияние на течение ХТЭЛГ как в предоперационном, интраоперационном, так и послеоперационном периодах, играющих важную роль в патофизиологической перестройке сердечно-сосудистой и дыхательной систем [13]. Основными причинами резидуальной ЛГ принято считать недостаточную дезоблитерацию легочных артерий после ЛЭЭ и дистальную микроваскулопатию, характеризующуюся прежде всего

гипертрофией и утолщением средней оболочки артериол с ее фиброзной и клеточной гиперплазией, а также нарушением кислородтранспортной функции альвеолярно-капиллярной мембраны [14, 15]. Однако ввиду относительной редкости патологии, объективных трудностей верификации ХТЭЛГ и, соответственно, ограниченного количества пациентов, направляемых на оперативное вмешательство (ЛЭЭ), возможности изучения механизмов формирования резидуальной гипертензии, ее профилактики и коррекции ограничены [16].

В настоящем исследовании были проанализированы клинико-функциональные особенности сердечно-сосудистой и дыхательной систем до операции, после проведенной ЛЭЭ и в отдаленном периоде через 12 мес. после операции. Проведена сравнительная оценка предоперационных и послеоперационных исследований, определены особенности адаптационно-регуляторных механизмов.

Результаты нашей работы продемонстрировали продолжение восстановительных процессов сердечно-сосудистой и дыхательной систем в ближайшем послеоперационном периоде и далее в течение года наблюдения после ЛЭЭ. При этом в отношении гемодинамики МКК и внутрисердечной гемодинамики более выраженные изменения показателей зарегистрированы в ближайшем послеоперационном периоде с постепенной дальнейшей стабилизацией в течение года. В отношении толерантности к физической нагрузке, оцениваемой Т6МХ и шкалой Борга, более значительные изменения установлены в отсроченное время – уже после выписки из стационара в отдаленном послеоперационном периоде. После проведенной ЛЭЭ, несмотря на то, что основные гемодина-

мически значимые изменения в МКК происходят еще на госпитальном этапе лечения, более выраженное и значимое улучшение клинико-функциональных показателей происходит в отдаленном периоде – через 12 мес. после операции. С патофизиологической точки зрения это может быть объяснено постепенным восстановлением газообмена и изменением вентиляционно-перфузионных соотношений, приводящих к постепенному и последовательному устранению артериальной и венозной гипоксемии органов и систем, несущих долгосрочные перспективы в отношении качества жизни и прогноза пациентов с ХТЭЛГ.

Литература / References

1. Simonneau G., Torbicki A., Dorfmüller P., Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2017;26(143):160112. <https://doi.org/10.1183/16000617.0112-2016>
2. Васильцева О.Я., Едемский А.Г., Гранкин Д.С., Кливер Е.Н., Чернявский А.М. Путь от тромбоза легочной артерии к хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: факторы риска. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2021;25(3):11–19. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2021-3-11-19>
3. Ruardo V., Baratella E., Caforio G., Confalonieri P., Wade V., Margochio C. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an update. *Diagnosics.* 2022;12(2):235. <https://doi.org/10.3390/diagnosics12020235>
4. Cannon J.E., Su L., Kiely D.G., Page K., Toshner M., Swietlik E. et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the United Kingdom National Cohort. *Circulation.* 2016;133(18):1761–1771. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.019470>
5. Madani M.M. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: state-of-the-art. *Pulmonary Circulation.* 2021;11(2):1–6. <https://doi.org/10.1177/20458940211007372>
6. Чернявский А.М., Едемский А.Г., Новикова Н.В. и др.; под общ. ред. Чернявского А.М. Хирургическое лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии; ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Новосибирск: Изд-во СО РАН. 2019:169–173. Chernyavskiy A.M., Edemskiy A.G., Novikova N.V. et al.; Chernyavskiy A.M. (ed.). Hirurgicheskoe lechenie hronicheskoy tromboembolicheskoy legochnoy gipertenzii; FGBU «NMIIC im. ak. E.N. Meshalkina» Minzdrava Rossii. Novosibirsk: Izd-vo SO RAN. 2019:169–173.
7. Kim N.H., Delcroix M., Jais X., Madani M.M., Matsubara H., Mayer E. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019;53(1):1801915. <https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018>
8. Papamatakeas D.G., Poch D.S., Fernandes T.M., Kerr K.M., Kim N.H., Fedullo P.F. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: JACC focus seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;(76):2155–2169. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.074>

Информация о вкладе авторов

Васильцева О.Я., Зейналов Д.Ф. разработали концепцию и протокол данного исследования.

Васильцева О.Я., Зейналов Д.Ф., Едемский А.Г., Гранкин Д.С. организовали сбор данных и сформировали базу данных.

Лавров А.Г. провел обработку базы данных и оценил предварительные результаты.

Васильцева О.Я., Зейналов Д.Ф. проанализировали полученные данные, написали первую версию рукописи.

Сирота Д.А., Чернявский А.М. внесли существенный вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы проверили и одобрили окончательный вариант рукописи.

Ограничения исследования

Данное исследование является ретроспективным. Несомненно, полученные непосредственные клинические и гемодинамические результаты важны и интересны, однако для более детального изучения особенностей резидуальной ЛГ необходим дальнейший набор материала.

Выводы

Представленные данные демонстрируют серьезные резервные возможности сердечно-сосудистой и дыхательной систем и потенциальную излечимость ХТЭЛГ или, по крайней мере, возможность значительного улучшения гемодинамики МКК и функции дыхания посредством выполнения ЛЭЭ в оптимальные сроки.

9. Hsieh W.C., Jansa P., Huang W.C., Nižnanský M., Omara M., Lindner J. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: A meta-analysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018;156(3):1275–1287. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.04.110>
10. Hobohm L., Below M., Farmakis I.T., Barco S., Munzel T., Konstantinides S. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism in real-world practice. *Eur. Heart J.* 2023;44(Suppl_2):ehad655-2010. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.2010>
11. Pang W., Zhang Z., Wang Z., Zhen K., Zhang M., Zhang Y. et al. Higher incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism in Asians than in Europeans: a meta-analysis. *Front. Med. (Lausanne).* 2021;8:721294. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.721294>
12. Bhakta N.R., McGowan A., Ramsey K.A., Borg B., Kivastik J., Knight S.L. European Respiratory Society. American Thoracic Society technical statement: standardisation of the measurement of lung volumes, 2023 update. *Eur. Respir. J.* 2023;62(4):15–23. <https://doi.org/10.1183/13993003.01519-2022>
13. Duan A., Li X., Jin Q., Zhang Y., Zhao Z., Zhao Q. et al. Prognostic implication of noninvasive right ventricle-to-pulmonary artery coupling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2022;13: 20406223221102803. <https://doi.org/10.1177/20406223221102803>
14. Ishida K., Kohno H., Matsuura K., Sugiura T., Sanada T. J., Naito A. et al. Impact of residual pulmonary hypertension on long-term outcomes after pulmonary endarterectomy in the modern era. *Pulm. Circ.* 2023;13(2):e12215. <https://doi.org/10.1002/pul2.12215>
15. Jujo T., Sakao S., Ishibashi-Ueda H., Ishida K., Naito A., Sugiura T. et al. Evaluation of the microcirculation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients: the impact of pulmonary arterial remodeling on postoperative and follow-up pulmonary arterial pressure and vascular resistance. *PLoS One.* 2015;10(8):e0133167. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133167>
16. D'Armini A.M., Morsolini M., Mattiucci G., Grazioli V., Pin M., Sciortino A. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from transplantation to distal pulmonary endarterectomy. *J. Heart Lung Transplant.* 2016;35(6):827–831. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.12.029>
17. Delcroix M., Torbicki A., Gopalan D., Sitbon O., Klok F.A., Lang I. et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2021;57(6):2002828. <https://doi.org/10.1183/13993003.02828-2020>

Information on author contributions

asilitseva O.Ya., Zeynalov D.F. – study concept and protocol.

Vasilitseva O.Ya., Zeynalov D.F., Edemsky A.G., Granin D.S. - data collection, database creation.

Lavrov A.G. – database processing, preliminary results assessment.

Vasilitseva O.Ya., Zeynalov D.F. – data analysis, first version of the manuscript writing.

Sirota D.A., Chernyavskiy A.M. - significant contribution to the revision of the original version of the manuscript.

All authors reviewed and approved the final manuscript.

Конфликт интересов: автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Conflict of interest: the author does not declare a conflict of interest.

Сведения об авторах

Васильцева Оксана Ярославна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, врач-кардиолог, НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-2932-3159>.

E-mail: vasiltsevaoy@gmail.com.

Зейналов Девран Фикрадович, врач-кардиолог, НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-0315-6145>.

E-mail: devranzeynalov@mail.ru.

Едемский Александр Геннадьевич, канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-6661-7826>.

E-mail: a_edemskiy@meshalkin.ru.

Гранкин Денис Сергеевич, канд. мед. наук, врач по рентгенэндова-скулярной диагностике и лечению, НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-0083-8888>.

E-mail: d_grankin@meshalkin.ru.

Лавров Алексей Геннадьевич, канд. мед. наук, ведущий инженер-программист, ООО «НовИнТех», Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-8138-3186>.

E-mail: batuttomsk@yandex.ru.

Сирота Дмитрий Андреевич, канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-9940-3541>.

E-mail: d_sirota@meshalkin.ru.

Чернявский Александр Михайлович, д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, генеральный директор НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-9818-8678>.

E-mail: a_cherniavsky@meshalkin.ru.

 **Зейналов Девран Фикрадович**, e-mail: devranzeynalov@mail.ru.

Поступила 02.05.2024;
рецензия получена 30.09.2024;
принята к публикации 04.12.2024.

Information about the authors

Oksana Ya. Vasil'tseva, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Cardiologist, E. Meshalkin NMRC, Novosibirsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-2932-3159>.

E-mail: vasiltsevaoy@gmail.com.

Devran F. Zeynalov, Cardiologist, E. Meshalkin NMRC, Novosibirsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-0315-6145>.

E-mail: devranzeynalov@mail.ru.

Alexander G. Edemskiy, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, E. Meshalkin NMRC, Novosibirsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-6661-7826>.

E-mail: a_edemskiy@meshalkin.ru.

Denis S. Grankin, Cand. Sci. (Med.), Doctor for X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, E. Meshalkin NMRC, Novosibirsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-0083-8888>.

E-mail: d_grankin@meshalkin.ru.

Alexey G. Lavrov, Cand. Sci. (Med.), Leading Software Engineer, NovInTech LLC, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-8138-3186>.

E-mail: batuttomsk@yandex.ru.

Dmitry A. Sirota, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, E. Meshalkin NMRC, Novosibirsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-9940-3541>.

E-mail: d_sirota@meshalkin.ru.

Aleksandr M. Chernyavskiy, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director, E. Meshalkin NMRC, Novosibirsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-9818-8678>.

E-mail: a_cherniavsky@meshalkin.ru.

 **Devran F. Zeynalov**, e-mail: devranzeynalov@mail.ru.

Received 02.05.2024;
review received 30.09.2024;
accepted for publication 04.12.2024.

Отдаленные результаты хирургической коррекции коарктации аорты у новорожденных: пилотное проспективное двухцентровое исследование

П.В. Теплов¹, А.Ю. Миллер¹, Е.М. Гвоздь¹, Ю.Н. Полякова¹, В.А. Сакович¹,
И.А. Сойнов²

¹ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660020, Российская Федерация, Красноярск, ул. Караульная, 45

² Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина (НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина Минздрава России), 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Аннотация

Резекция суженного участка аорты является методом выбора при лечении коарктации аорты (КоАо) у новорожденных, однако проблема повторной коарктации остается актуальной (26% случаев в отдаленном периоде). Открытым остается вопрос выбора типа заплат и необходимости удаления протоковой ткани. **Цель исследования:** оценить отдаленные результаты хирургического лечения КоАо у новорожденных с применением заплат и нативных тканей на дуге аорты.

Материал и методы. В исследование включены 105 новорожденных, которым с 2017 по 2023 гг. проведены операции в ФЦССХ (Красноярск) и НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина (Новосибирск). Использованы три метода: реконструкция дуги с пластикой заплатой («Тип Norwood»), резекция с пластикой заплатой («АПЗ») и резекция с анастомозом «конец-в-конец» («КРАКК»). Градиент на дуге аорты оценивался эхокардиографически через 6, 12 и 60 мес. (критерий рекоарктации аорты (реКоАо) значение более 20 мм рт. ст.).

Результаты. Пиковый градиент на перешейке статистически значимо не различался через 6 и 12 мес. Межгрупповые различия выявлены при наблюдении через 60 мес.: в группе «Тип Norwood» 18,0 [18,25; 24,25], в группе «АПЗ» 15,0 [13,13; 21,25], в группе «КРАКК» 13,5 [8,75; 18,62]. Риск реопераций в группе «Тип Norwood» составил 13,3%, что выше, чем в других группах (3,4 и 0%).

Выводы. Иссечение дуктальной ткани и расширение дуги аорты снижают риск реКоАо. Остаточный градиент давления более 23 мм рт. ст. при выписке является предиктором рестеноза.

Ключевые слова:	коарктация аорты; новорожденные дети; рекоарктация.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	получено одобрение локального этического комитета.
Для цитирования:	Теплов П.В., Миллер А.Ю., Гвоздь Е.М., Полякова Ю.Н., Сакович В.А., Сойнов И.А. Отдаленные результаты хирургической коррекции коарктации аорты у новорожденных: пилотное проспективное двухцентровое исследование. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(1):95–102. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-95-102 .

Long-term outcomes of surgical correction of aortic coarctation in newborns: a pilot prospective two-center study

Alexey Pavel V. Teplov¹, Aleksandr Yu. Miller¹, Yegor M. Gvozd¹,
Yuliya N. Polyakova¹, Valeriy A. Sakovich¹, Ilya A. Soynov²

¹ Federal Center for Cardiovascular Surgery (Krasnoyarsk),
45, Karaul'naya str., Krasnoyarsk, 660020, Russian Federation

² Meshalkin National Medical Research Center,
15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

Abstract

Introduction. Resection of the narrowed aortic segment is the treatment of choice for coarctation of the aorta in newborns, but the issue of recurrent coarctation remains relevant (26% of cases in the long term period). The question of the optimal patch type and the necessity of ductal tissue removal remains open. **Aim:** To assess the long-term outcomes of surgical treatment of coarctation of the aorta in newborns using patches and native tissue on the aortic arch.

Material and Methods. The study included 105 newborns that underwent surgeries from 2017 to 2023 at the Federal Center for Cardiovascular Surgery (Krasnoyarsk) and Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk). Three methods were used: arch reconstruction with patch plasty also known as “Norwood Type” (“NP group”), resection with patch plasty (“RPP group”), and resection with end-to-end anastomosis (“REtEA group”). The gradient across the aortic arch was assessed echocardiographically at 6, 12 and 60 months (recoarctation criterion: gradient > 20 mm Hg).

Results. The peak gradient at the isthmus did not differ at 6 and 12 months. Differences were noted during 60 months: in the “Norwood Type” group - 18.0 [18.25; 24.25], in the “RPP” group - 15.0 [13.13; 21.25], and in the “REtEA” group - 13.5 [8.75; 18.62]. The reoperation risk in the “NT” group was 13.3%, higher than in other groups (3.4% and 0%).

Conclusions. Ductal tissue excision and arch enlargement reduce the risk of recoarctation. A residual pressure gradient greater than 23 mm Hg at discharge is a predictor of restenosis.

Keywords:	aortic coarctation; newborns; recoarctation.
Funding:	the study was conducted without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations, and structures.
Compliance with ethical standards:	an informed consent was obtained from all patients. Approval was obtained from the local ethics committee.
For citation:	Teplov P.V., Miller A.Yu., Gvozd Ye.M., Polyakova Yu.N., Sakovich V.A., Soynov I.A. Long-term outcomes of surgical correction of aortic coarctation in newborns: a pilot prospective multicenter study. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(1):95–102. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-95-102 .

Введение

Коарктация аорты (КоАо) – врожденный порок сердечно-сосудистой системы, характеризующийся сужением в области перешейка аорты [1]. КоАо регистрируется у 2 6 больных из 1 000 живорожденных, что составляет 4–8% среди всех врожденных пороков сердца (ВПС) [2–4].

Одной из главных проблем хирургии КоАо считается рекоарктация (реКоАо). Риск ее развития у детей первого года остается высоким и достигает 5,9–46,6% [5, 6].

Причинами развития реКоАо являются отсутствие роста анастомоза вследствие применения непрерывного сосудистого шва; истинное сужение анастомоза за счет дуктальной ткани, оставленной на операции; рубцевание анастомоза за счет периаортального спаечного процесса; некроз интимы аорты при применении сосудистых зажимов; неустраненная гипоплазия дуги аорты и турбулент-

ный кровоток в области анастомоза; малый вес ребенка; тип шовного материала [5–11].

На сегодняшний день, несмотря на активное развитие эндоваскулярных методик для ее устранения, хирургическое лечение не утратило своей актуальности.

Цель исследования: оценить результаты хирургического лечения новорожденных с КоАо, проанализировать эффективность различных хирургических методик.

Материал и методы

За период с 2020 по 2023 гг. на базе детского отделения ФЦССХ (Красноярск) и НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина (Новосибирск) были обследованы 238 пациентов с КоАо и сопутствующими ВПС.

Критериями включения в исследование являлись период новорожденности и диагноз КоАо.

Критерии исключения из исследования: перерыв дуги аорты, глубокая недоношенность, масса менее 1,5 кг, III стадия сердечной недостаточности (по Ross), тяжелые генетические аномалии, несовместимые с жизнью, коморбидные состояния, влияющие на исход.

В пилотное проспективное рандомизированное исследование были включены 105 новорожденных с КоАо и гипоплазией дуги, подходящие под критерии включения. Рандомизация была выполнена с помощью генератора случайных чисел. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Конечные точки исследования: реКоАо через 6, 12 и 60 мес. (наличие градиента систолического артериального давления, измеренного на верхней и нижней конечностях, более 20 мм рт. ст.), пиковый градиент по данным эхокардиографии в области перешейка аорты более 20 мм рт. ст., повторная операция по поводу реКоАо.

Пациенты были разделены на три группы в соответствии с выбранной тактикой хирургического лечения: группа 1 «Тип Norwood» – реконструкция дуги с пластикой заплатой по типу «Norwood Procedure» ($n = 35$); группа 2 «АПЗ» – резекция суженного участка аорты и пластика

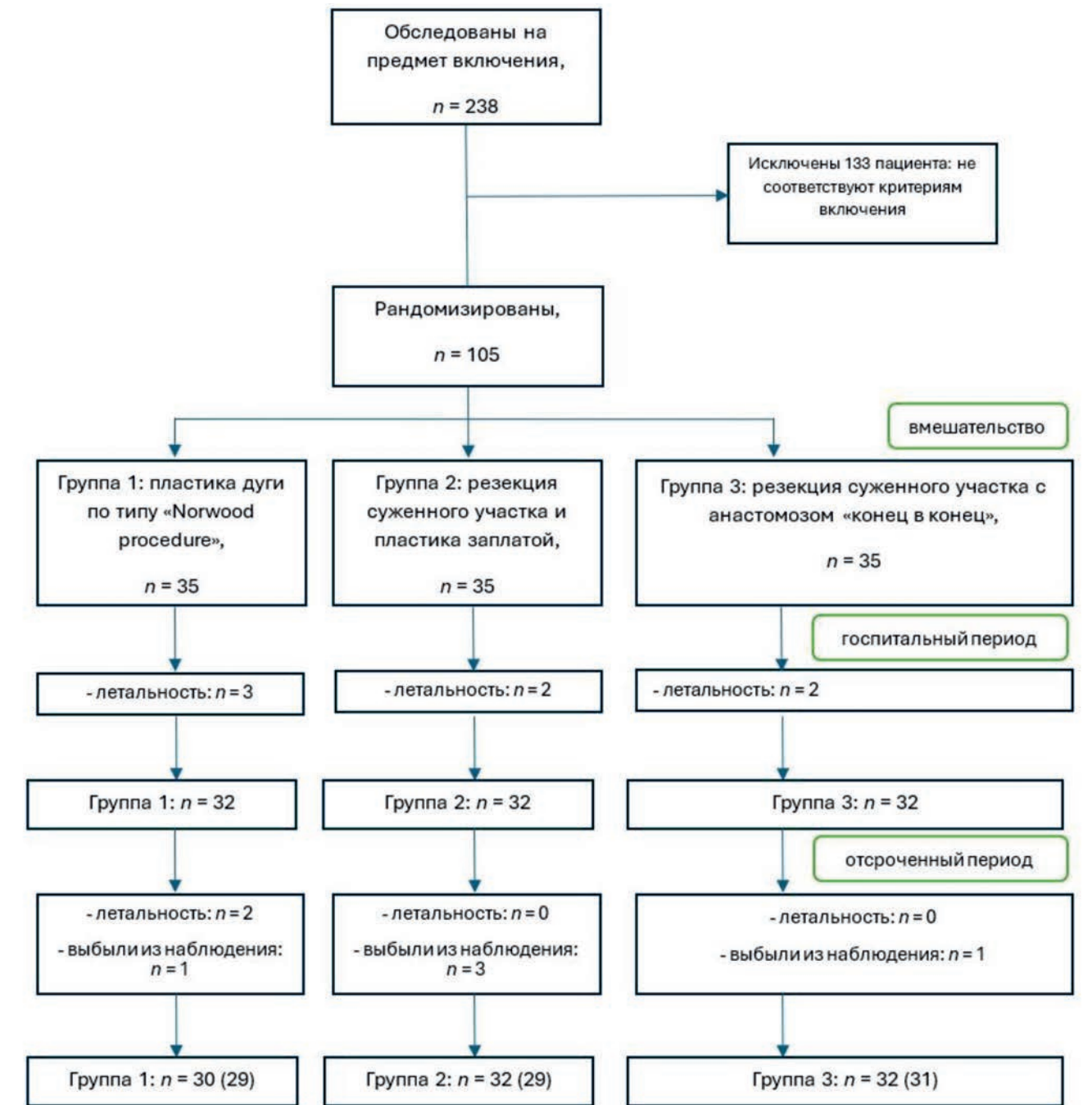


Рис. 1. Дизайн исследования
 Fig. 1. Study design

заплатой ($n = 35$); группа 3 «КРАКК» – резекция суженного участка аорты и наложение анастомоза «конец-в-конец» ($n = 35$).

Диагноз «коарктация аорты» устанавливался с помощью объективного исследования (разница систолического артериального давления, измеренного на верхних и нижних конечностях, более 20 мм рт. ст.), эхокардиографии (пиковый градиент более 20 мм рт. ст.), методом обнаружения локализованного сужения аорты (более 50% от нормального диаметра аорты в этом участке по z-score). Параметр z-score рассчитывался с помощью веб-ресурса «Parameter (Z) Echo Z-Score Calculators»¹.

Предоперационная подготовка и интраоперационный мониторинг были стандартными для кардиохирургических вмешательств у детей периода новорожденности. Все операции выполнялись из срединной стернотомии с применением искусственного кровообращения (ИК) и антеградной перфузии головного мозга при температуре 25 °С.

Подключение аппарата ИК проводилось по схеме: «аорта, полые вены, дренаж левых отделов сердца через правую легочную вену». После начала ИК выполнялось постепенное охлаждение пациента до 25 °С с контролем температуры по пищеводному и ректальному датчикам с целью мониторинга равномерности охлаждения верхнего и нижнего этажа тела ребенка.

При попадании пациента в группу «Тип Norwood» основной этап заключался в пластике дуги аорты заплатой по типу операции Norwood с расширением восходящей аорты, но без иссечения дуктальной ткани.

В группе «АПЗ» проводилась резекция участка коарктации с наложением «косого расширенного анастомоза».

Пациентам, включенным в группу «КРАКК», выполнялась пластика дуги аорты заплатой из легочного аллографта (ООО «Кардиостар», Санкт-Петербург, Россия) [13].

После окончания основного этапа вмешательства проводилось согревание пациента с ушиванием операционной раны и транспортировкой больного в палату интенсивной терапии.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета программ R в среде RStudio и с помощью языка программирования Python 3.12. Проверка нормальности распределения количественных показателей выполнялась по критерию Шапиро – Уилка. В силу отсутствия нормальности распределения исследуемых количественных показателей они описаны медианами и межквартильными промежутками [Q1; Q3]. Категориальные показатели представлены абсолютными (n) и относительными (в %) частотами. При сравнении количественных показателей в трех независимых группах использовался критерий Краскела – Уоллиса. Категориальные показатели в 3 независимых группах сравнивались по χ^2 критерию Пирсона с поправкой Йейтса. Для анализа частоты наступления критических событий применялись оценки выживаемости Каплана – Мейера, составлялись кривые выживаемости. Для выявления предикторов наступления ключевого события строились однофакторные модели регрессии Кокса. В качестве меры эффекта влияния ковариат на развитие реКоАо использовалась оценка относительного риска (RR) и ее 95% доверительный интервал. Для определения порогового значения остаточного градиента на перешейке аорты, позволяющего классифицировать пациентов в группы риска реКоАо, была построена однофакторная модель логистической регрессии, проведен ее ROC-анализ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

По базовым характеристикам между группами исследования не было выявлено статистически значимых различий ни по одному из показателей (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов до операции

Table 1. Baseline characteristics of the patients before surgery

Показатели	Тип Norwood, $n = 35$	АПЗ, $n = 35$	КРАКК, $n = 35$	Тест Краскела – Уоллиса, p -value
Базовые характеристики				
Мужской пол, n (%)	22 (62,9)	23 (65,7)	24 (68,6)	0,864
Возраст, сут	16,0 [9,50; 25,50]	11,0 [7,25; 18,75]	13,0 [7,00; 21,00]	0,129
Рост, см	50,0 [49,00; 53,00]	52,0 [50,25; 54,00]	53,0 [50,00; 54,50]	0,239
Вес, кг	3,0 [2,70; 3,50]	3,0 [2,60; 3,50]	3,3 [3,00; 3,85]	0,176
Площадь поверхности тела, м ²	0,2 [0,18; 0,22]	0,2 [0,19; 0,23]	0,2 [0,20; 0,24]	0,417
Эхокардиографическая характеристика				
Размер фиброзного кольца аортального клапана, мм	6,0 [5,68; 6,50]	6,0 [5,00; 7,40]	7,4 [6,08; 8,00]	0,004
Z-score фиброзного кольца аортального клапана	-2,0 [-2,50; -1,38]	-1,7 [-2,50; 0,00]	0,0 [-1,38; 0,00]	0,003
Фракция выброса левого желудочка, %	70,0 [64,00; 75,00]	70,0 [65,00; 75,00]	70,0 [65,00; 74,50]	0,997
Градиент на перешейке аорты, мм рт. ст.	19,0 [16,00; 39,50]	26,0 [19,25; 40,00]	38,0 [12,00; 63,75]	0,324
Характеристика дуги аорты по данным мультиспиральной компьютерной томографии				
Восходящая аорта, мм	7,0 [6,00; 7,53]	7,6 [6,08; 8,17]	8,4 [7,00; 9,70]	< 0,001
Проксимальная дуга аорты, мм	3,8 [3,35; 4,75]	4,7 [3,85; 5,00]	4,7 [4,50; 5,50]	0,048
Дистальная дуга аорты, мм	3,1 [2,95; 4,10]	3,4 [3,02; 4,07]	4,2 [4,00; 4,80]	0,000

¹ Scores of Cardiac Structures / Detroit Data. Echo Z-Score Calculators. URL: <http://parameterz.blogspot.com/2008/09/z-scores-of-cardiac-structures.html> (27.12.2024).

По продолжительности ИК были выявлены статистически значимые различия между группами: 105,0 [81,25; 134,50] мин для пациентов группы «Тип Norwood»; 75,5 [62,50; 82,00] мин – для пациентов группы «АПЗ», 97,0 [78,00; 151,50] мин – для пациентов группы «КРАКК», $p = 0,001$. Это объясняется большим объемом реконструкции дуги аорты в группе пациентов «Тип Norwood».

Оперированные пациенты находились на постоянном динамическом контроле. Пиковый градиент на перешейке аорты, измеренный через 6, 12 и 60 мес., фиксировался в рамках данного исследования. Результаты приведены в таблице 2.

При изучении 5-летних результатов во всех трех группах были зарегистрированы летальные исходы. Однако, несмотря на это, общая летальность находилась в преде-

лах конвенциональных значений. При анализе числа реКоАо в течение 5 лет из исследования выбыли по разным причинам 16 (15,2%) пациентов, в связи с чем при оценке 5-летних результатов количество пациентов в группах было изменено.

В расширенном (5-летнем) периоде наблюдения были выявлены статистически значимые различия частоты необходимой повторной операции по поводу реКоАо между пациентами трех групп. У пациентов группы «Тип Norwood» чаще встречалась реКоАо с необходимостью повторной операции (рис. 2).

Анализ однофакторных моделей регрессии Кокса выявил единственный статистически значимый предиктор возникновения значимого рестеноза: градиент на перешейке аорты, измеренный при выписке из стационара,

Таблица 2. Контрольные параметры в раннем и отсроченном периодах наблюдения

Table 2. Control parameters in the early and long-term follow-up

Показатели	Тип Norwood, $n = 29$	АПЗ, $n = 29$	КРАКК, $n = 31$	Тест Краскела – Уоллиса, p -value
Пиковый градиент через 6 мес. после выписки, мм рт. ст.	18,0 [10,00; 35,00]	16,0 [15,00; 23,00]	12,5 [9,00; 22,75]	0,440
Пиковый градиент через 12 мес. после выписки, мм рт. ст.	14,0 [10,25; 19,50]	18,5 [15,25; 24,25]	13,5 [8,50; 21,62]	0,362
Пиковый градиент через 5 лет	18,0 [18,25; 24,25]	15,0 [13,13; 21,25]	13,5 [8,75; 18,62]	0,042
Z-score размера перешейка аорты через 60 мес.	0,3 [-0,48; 0,78]	0,4 [-0,14; 0,76]	0,4 [-0,16; 0,57]	0,905
Отдаленный летальный исход, n (%)	3 (8,6)	2 (5,7)	1 (2,9)	0,328
Разница в систолическом артериальном давлении, измеренном на руках и ногах, мм рт. ст.	5,0 [3,00; 11,00]	3,0 [0,00; 4,25]	3,0 [0,00; 3,67]	0,131
Повторная операция по поводу рекоарктации, n (%)	4 (13,3)	1 (3,4)	0 (0,0)	0,001

Повторная операция по поводу рекоарктации

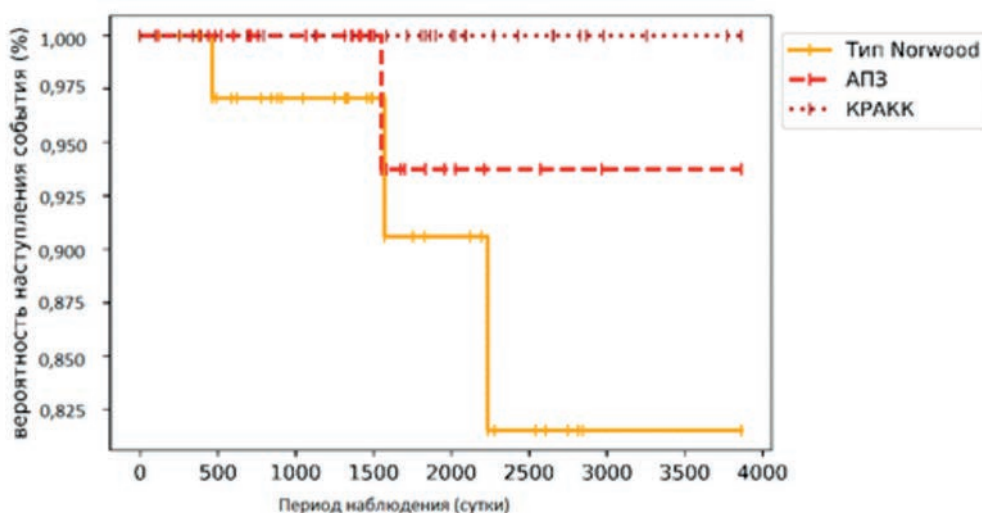


Рис. 2. Кривые Каплана Мейера частоты повторной рекоарктации аорты для трех групп сравнения
Fig. 2. Kaplan Meier frequency curves for reoperation due to aortic recoarctation in three comparison groups

увеличение которого на 1 мм рт. ст. повышает риск значимого рестеноза на 8% (табл. 3).

В рамках определения информативности градиента на перешейке аорты как значимого предиктора развития реКоАо в отдаленном периоде был выполнен ROC-анализ с оценкой площади под ROC-кривой (AUC) и определением оптимальной точки отсечения (cut point) по критерию Юдена. Установлено, что значение градиента на перешейке аорты при выписке более 23 мм рт. ст. определяет более высокую вероятность наступления реКоАо в отдаленном периоде (табл. 4).

Обсуждение

Проблема КоАо у новорожденных детей остается одним из актуальных вопросов в детской кардиохирургии [7]. Несмотря на значительные успехи в хирургическом лечении, она считается причиной серьезных осложнений и высокой смертности в раннем возрасте [1, 5]. Существующие хирургические подходы, одним из которых является прямой анастомоз «конец в конец» с иссечением дуктальной ткани, вызывают интерес исследователей в связи с их потенциальной эффективностью [14].

Таблица 3. Регрессионный анализ факторов развития рекоарктации в отдаленном периоде

Table 3. Regression analysis of the factors of reocarcation development in the long-term follow-up

Показатели	Относительный риск и 95% доверительный интервал	p-value
Возраст, сут	0,93 (0,86–1,00)	0,050
Вес, кг	0,88 (0,5–1,56)	0,662
Рост, см	0,99 (0,88–1,13)	0,928
Степень недоношенности	0,87 (0,82–1,29)	0,784
Дуктус-зависимость	1,36 (0,31–5,92)	0,684
Патология аортального клапана	16,74 (1,75–29,90)	0,049
Применение инотропных препаратов до операции	0,65 (0,92–3,70)	0,892
Искусственная вентиляция легких до операции	0,29 (0,02–3,54)	0,951
Интраоперационный градиент	0,91 (0,63–3,2)	0,457
Градиент при выписке	1,08 (1,02–1,15)	0,005

Таблица 4. Результат ROC-анализа классификатора «градиент при выписке»

Table 4. Result of the classifier «gradient at discharge» ROC-analysis

Показатель	Оптимальная точка отсечения	AUC	Чувствительность	Специфичность
Градиент при выписке, мм рт. ст.	23	0,903	0,935	0,950

Несмотря на это, существует множество точек зрения относительно выбора наиболее результативной хирургической методики для коррекции КоАо. Именно поэтому до сих пор проводятся исследования, сравнивающие результаты различных методов хирургической коррекции с целью определения наиболее эффективного подхода к лечению данного заболевания [15].

Одним из важных показателей, отражающих эффективность хирургического лечения, является пиковый градиент на перешейке аорты. Очевидно, что хирургическое лечение приводит к его существенному уменьшению, что в свою очередь провоцирует снижение артериального давления в верхней половине тела и постнагрузки на левый желудочек [7, 10]. С другой стороны, остаточный градиент после оперативного вмешательства может вести к тяжелым ранним осложнениям (острая сердечная недостаточность, острое повреждение почек и некротический энтероколит) и поздним осложнениям (артериальная гипертензия, аневризмы аорты, ранние приступы стенокардии и цереброваскулярные аневризмы) [1, 7, 16].

В других исследованиях было установлено, что независимо от возраста пациентов устранение градиента давления на дуге аорты путем хирургического лечения приводило к положительным долгосрочным результатам с низким уровнем осложнений и отдаленных летальных исходов [17, 18].

В проведенном нами исследовании было обнаружено, что снижение градиента давления вызывало значительное улучшение клинического состояния в раннем послеоперационном периоде. При сопоставлении хирургических методик не было выявлено различий в раннем послеоперационном периоде. Подобные выводы были получены и в других исследованиях, где сравнивались разнообразные методы хирургического лечения, значимых различий между группами найдено не было [14, 19]. Можно предположить, что существенное влияние на снижение градиента оказывает сам факт хирургического вмешательства, а не конкретная методика операции.

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают данные предыдущих исследований и демонстрируют, что хирургическое лечение эффективно снижает пиковый градиент на перешейке аорты. Кроме

того, отсутствие статистически значимых различий между группами указывает на необходимость дальнейших исследований для выявления факторов, которые могут оказывать влияние на исходы лечения. Учитывая 6- и 12-месячные результаты, а также итоги отсроченного наблюдения, можно предположить, что применяемые методики хирургической коррекции КоАо у новорожденных детей демонстрируют различия в 5-летнем периоде наблюдения (13,3% пациентов из группы «Тип Norwood» были прооперированы повторно).

Резюмируя полученные данные, в том числе касающиеся влияния сторонних факторов, можно прийти к заключению, что статистически значимых различий в результатах операций, выполненных с применением или без использования заплат, установлено не было, в то время как большое значение имело полное удаление дуктальной ткани.

Выводы

1. Выбор хирургической методики коррекции КоАо не оказывает влияния на величину пикового градиента через 6 и 12 мес. после вмешательства, но при наблюдении в отдаленном периоде (5 лет) установлено статистически значимое отличие в пиковом градиенте на перешейке аорты.

2. В 5-летнем периоде наблюдений у пациентов, которым не выполнялось полное удаление дуктальной ткани, частота развития реКоАо выше, чем в случае полного удаления дуктальной ткани, независимо от применения заплат.

Литература / References

- Kim Y.Y., Andrade L., Cook S.C. Aortic Coarctation. *Cardiol Clin.* 2020;38(3):337–351. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2020.04.003>
- van der Linde D., Konings E.E., Slager M.A., Witsenburg M., Helbing W.A. et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;58(21):2241–2247. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.025>
- Егунов О.А., Кожанов Р.С., Баянкина В.М., Соколов А.А., Кривошеков Е.В. Анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения рекоарктации аорты. *Детские болезни сердца и сосудов.* 2022;19(1):49–55. <https://dx.doi.org/10.24022/1810-0686-2022-19-1-49-55>
- Егунов О.А., Козханов Р.С., Баянкина В.М., Соколов А.А., Кривошеков Е.В. Immediate and long-term results of surgical repair of the aortic recoarctation. *Children's Heart and Vascular Diseases.* 2022;19(1):49–55. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.24022/1810-0686-2022-19-1-49-55>
- Трошкин Н.М., Подоксенов А.Ю., Янулевич О.С., Егунов О.А., Соколов А.А., Кривошеков Е.В. и др. Ранние и отдаленные результаты хирургической коррекции аномалии Эбштейна методом конусной реконструкции. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2020;35(1):45–53. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-45-53>
- Трошкин Н.М., Подоксенов А.Ю., Янулевич О.С., Егунов О.А., Соколов А.А., Кривошеков Е.В. et al. Early and long-term results of surgical correction for Ebstein anomaly by cone reconstruction. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2020;35(1):45–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-45-53>
- Dias M.Q., Barros A., Leite-Moreira A., Miranda J.O. Risk factors for re-coarctation and mortality in infants submitted to aortic coarctation repair: A Systematic Review. *Pediatr. Cardiol.* 2020;41(3):561–575. <https://doi.org/10.1007/s00246-020-02319-w>
- Горбатов А.В., Соинов И.А., Ничай Н.Р., Иванцов С.М., Войтов А.В., Кулябин Ю.Ю. и др. Факторы риска развития рекоарктации аорты у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2017;96(3):118–124. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-3-118-124>
- Gorbatykh A.V., Soynov I.A., Nichay N.R., Ivantsov S.M., Voitov A.V., Kulyabin Y.Y. et al. Risk factors for aortic recoarctation development in young children. *Pediatrics = Pediatrics.* 2017;96(3):118–124. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-3-118-124>
- Raza S., Aggarwal S., Jenkins P., Kharabish A., Anwer S., Cullington D. et al. Coarctation of the aorta: diagnosis and management. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(13):2189. <https://doi.org/10.3390/diagnos-tics13132189>
- Soynov I., Sinelnikov Y., Gorbatykh Y., Omelchenko A., Kornilov I., Nichay N. et al. Modified reverse aortoplasty versus extended anastomosis in patients with coarctation of the aorta and distal arch hypoplasia. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2018;53(1):254–261. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx249>
- Andresen J.H., Saugstad O.D. 50 years ago in The Journal of Pediatrics: Recoarctation of the aorta. *J. Pediatr.* 2022;244:91. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.02.024>
- Егунов О.А., Кривошеков Е.В., Cetta F., Sokolov A.A., Sviazov E.A., Shipulin V.V. Surgery for aortic recoarctation in children less than 10 years old: A single-center experience in Siberia, Russia. *J. Card. Surg.* 2022;37(6):1627–1632. <https://doi.org/10.1111/jocs.16435>
- Егунов О.А., Кривошеков Е.В., Баянкина В.М., Кожанов Р.С. Результаты хирургического лечения рекоарктации аорты у детей с учетом клинко-демографических и анатомических особенностей порока. *Современные проблемы науки и образования.* 2022;5:126–126. <https://doi.org/10.17513/spno.32142>
- Egunov O.A., Krivoshekov E.V., Bayankina V.M., Kozhanov R.S. Result of surgical repair of the aortic recoarctation in children considered clinical-demographic and anatomical features. *Modern problems of science and education.* 2022;5:126–126. <https://doi.org/10.17513/spno.32142>
- Sames-Dolzer E., Gierlinger G., Kreuzer M., Mair R., Gitter R., Prandstetter C. et al. Aortic arch reconstruction in the Norwood procedure using a curved polytetrafluorethylene patch. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2022;61(2):329–335. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab433>
- Соинов И.А., Горбатов Ю.Н., Рзаева К.А., Кулябин Ю.Ю., Ничай Н.Р., Войтов А.В. и др. Анализ результатов коррекции коарктации с гипоплазией дуги аорты: «ascending sliding» против пластики дуги аорты заплатой из легочного гомографта. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2024;39(2):122–132. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-625>
- Soynov I.A., Gorbatykh Yu.N., Rzaeva K.A., Kulyabin Yu.Y., Nichay N.R., Voitov A.V. et al. Results of correction of coarctation with hypoplasia of the aortic arch: “ascending sliding” against plasty of the aortic arch with a patch from the pulmonary homograft. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2024;39(2):122–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-625>
- Minotti C., Scioni M., Castaldi B., Guariento A., Biffanti R., Di Salvo G. et al. Effectiveness of repair of aortic coarctation in neonates: A long-term experience. *Pediatr. Cardiol.* 2022;43(1):17–26. <https://doi.org/10.1007/s00246-021-02685-z>
- Schäfer M., Morgan G.J., Mitchell M.B., Ross M., Barker A.J., et al. Impact of different coarctation therapies on aortic stiffness: phase-contrast MRI study. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2018;34(9):1459–1469. <https://doi.org/10.1007/s10554-018-1357-6>
- Рзаева К., Соинов И., Горбатов А., Кулябин Ю., Войтов А., Иванцов С.М. и др. Критическая коарктация аорты. Возможности диагностики и методов хирургической коррекции коарктации аорты у новорожденных. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2020;24(2):46–62. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2020-2-46-62>
- Rzaeva K., Soynov I., Gorbatykh A., Kulyabin Y., Voitov A., Ivantsov S. et al. Critical coarctation of the aorta: diagnostic capabilities and methods of surgical treatment of aortic coarctation in newborns. *Patologiya Krovoobrashcheniya I Kardiokhirurgiya.* 2020;24(2):46–62. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2020-2-46-62>
- Lin H., Chang Y., Qian X., Yu C., Sun X. Outcomes of one-staged procedures to treat aortic coarctation complicated by cardiac anomalies. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2022;22(1):302. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02739-x>
- Choi K.H., Kim H., Sung S.C., Lee H.D., Ko H., Byun J.H. et al. Outcomes of surgery for coarctation of the aorta based on a new classification system. *Cardiol. Young.* 2023;33(12):2644–2648. <https://doi.org/10.1017/s104795112300104x>
- Le Picault B., Pavy C., Maminirina P., Benbrik N., Baron O. Medium-term follow-up of autologous pericardial patches for pediatric aortic arch reconstruction. *J. Card. Surg.* 2022;37(10):3232–3242. <https://doi.org/10.1111/jocs.16827>

Информация о вкладе авторов

Теплов П.В. – выполнение хирургических вмешательств, написание текста.

Миллер А.Ю. – ассистенция на хирургических вмешательствах, написание текста, выполнение статистических расчетов.

Гвоздь Е.М. – ассистенция на хирургических вмешательствах, написание текста.

Полякова Ю.Н. – ведение пациентов на госпитальном этапе, редактирование текста.

Сакович В.А. – экспертная оценка работы, редактирование текста.

Соинов И.А. – экспертная оценка работы, редактирование текста.

Information on author contributions

Teplov P.V. – performing surgical interventions, writing the text.

Miller A.Yu. – assistance in surgical interventions, writing the text, performing statistical calculations.

Gvozdz' E.M. – assistance in surgical interventions, writing the text.

Polyakova Yu.N. – managing patients at the hospital stage, editing the text.

Sakovich V.A. – expert assessment of the work, text editing.

Soynov I.A. – expert assessment of the work, text editing.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах

Теплов Павел Викторович, заведующий отделением, сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение № 4 (детское), Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск, <http://orcid.org/0000-0002-8798-4975>.

E-mail: teplovpv@gmail.ru.

Миллер Александр Юрьевич, врач-сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение № 4 (детское), Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск, <http://orcid.org/0000-0003-4969-4640>.

E-mail: mralexandermiller@icloud.com.

Гвоздь Егор Михайлович, врач-сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение № 4 (детское), Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск, <http://orcid.org/0000-0002-3576-1892>.

Полякова Юлия Николаевна, детский кардиолог, кардиохирургическое отделение № 4 (детское), Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск, <http://orcid.org/0000-0002-6054-1322>.

E-mail: PolyakovaJN@krascor.ru.

Сакович Валерий Анатольевич, д-р мед. наук, доцент, главный врач, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск, <http://orcid.org/0000-0001-7743-8770>.

E-mail: sakovichva@krascor.ru.

Сойнов Илья Александрович, д-р мед. наук, заведующий научно-исследовательским отделом врожденных пороков сердца, НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, <http://orcid.org/0000-0003-3691-2848>.

E-mail: i_soynov@mail.ru.

 **Теплов Павел Викторович**, e-mail: teplovpv@gmail.ru.

Поступила 10.10.2024;
рецензия получена 12.11.2024;
принята к публикации 26.02.2025.

Information about the authors

Pavel V. Teplov, Head of the Cardiac Surgery Department No. 4 (Children's), Federal Center for Cardiovascular Surgery; Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8798-4975>.

E-mail: teplovpv@gmail.ru.

Aleksandr Yu. Miller, Cardiac Surgeon, Cardiac Surgery Department No. 4 (Children's), Federal Center for Cardiovascular Surgery; Krasnoyarsk, <https://orcid.org/0000-0003-4969-4640>.

E-mail: mralexandermiller@icloud.com.

Egor M. Gvozd, Cardiac Surgeon, Cardiac Surgery Department No. 4 (Children's), Federal Center for Cardiovascular Surgery; Krasnoyarsk, <http://orcid.org/0000-0002-3576-1892>.

Yulia N. Polyakova, Pediatric Cardiologist, Cardiac Surgery Department No. 4 (Children's), Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, <http://orcid.org/0000-0002-6054-1322>.

E-mail: PolyakovaJN@krascor.ru.

Valerij A. Sakovich, Dr. Sci. (Med.), Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, <https://orcid.org/0000-0001-7743-8770>.

E-mail: sakovichva@krascor.ru.

Ilya A. Soyнов, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Department of Congenital Heart Defects, Cardiovascular Surgeon, Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, <http://orcid.org/0000-0003-3691-2848>.

E-mail: i_soynov@mail.ru.

 **Pavel V. Teplov**, e-mail: teplovpv@gmail.com.

Received 10.10.2024;
review received 12.11.2024;
accepted for publication 26.02.2025.

Нерезекционные методики коррекции митральной недостаточности II типа по А. Carpentier

В.В. Евтушенко¹, А.Н. Жилина¹, Е.Н. Павлюкова¹, А.В. Евтушенко²

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ), 650002, Российская Федерация, Кемерово, бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6

Аннотация

Введение. Реконструкция митрального клапана (МК) предпочтительнее, чем его протезирование, так как имеет стабильные отдаленные результаты и низкую смертность. Протезирование хорд (ПХ) и транслокация хорд (ТХ) являются двумя методами клапансохраняющего вмешательства со схожими результатами. Сравнение долгосрочных результатов этих методик между собой ранее не проводилось.

Цель: сравнение долгосрочных результатов ТХ и ПХ при митральной недостаточности (МН) II типа по функциональной классификации Карпантье.

Материал и методы. В исследование вошли 58 пациентов с реконструкцией МК, прооперированные в 2009–2019 гг. (средний возраст – 57 (49; 64) лет; 21 женщина) с дегенеративными заболеваниями МК и тяжелой МН II типа: ERO 43 (30; 50) мм². Исходно 94,7% пациентов относились ко II–III-му функциональному классу по NYHA. Средний период наблюдения составил 7,2 (2,5) года. Пациенты рандомизированы в 2 группы: 1-я группа – пациенты с ТХ (30 человек), 2-я группа – пациенты с ПХ (28 человек). Всем пациентам выполнена митральная аннулопластика опорным кольцом.

Результаты. По основным гемодинамическим параметрам статистически значимых различий у пациентов указанных двух групп не выявлено: левое предсердие (ЛП) – 46,5 (37; 53) мм и 42,5 (42; 45) мм, $p = 0,49$; индекс массы миокарда (ИММ) – 101 (81; 133) г/м² и 81,5 (71,5; 94,5) г/м², $p = 0,15$; конечный диастолический размер (КДР) – 52,5 (47; 56) мм и 51,5 (48; 52,5) мм, $p = 0,64$; конечный систолический размер (КСР) – 31 (29; 34) мм и 33 (30; 34,5) мм, $p = 0,97$; конечный диастолический объем (КДО) – 124 (103; 148) мл и 118 (89,5; 128,5) мл, $p = 0,8$; конечный систолический объем (КСО) 54 (40; 59) мл и 48,5 (30; 54,5) мл, $p = 0,37$; фракция выброса левого желудочка (ФВ) (В) – 59,5 (51; 64) % и 62 (58; 66) %, $p = 0,16$; конечный диастолический индекс (КДИ) – 60,3 (54,7; 73,8) мл/м² и 57,7 (51,9; 66,1) мл/м², $p = 0,58$; конечный систолический индекс (КСИ) 26,7 (22,1; 27,9) мл/м² и 23,6 (17,4; 27,9) мл/м², $p = 0,35$, глобальная продольная деформация (GLS) левого желудочка (ЛЖ) – -13,7 (-11,6; -16,3) % и -15,4 (-13,5; -16,5) %, $p = 0,45$ соответственно. Выявлены статистически значимые различия в среднем градиенте давления на МК: 3 (2,5; 4) мм рт. ст. в группе с ТХ против 4,5 (3,5; 5) мм рт. ст. в группе с ПХ, $p = 0,009$. Тромбоза ЛП не зафиксировано ни в одном случае. Возвратная митральная регургитация (МР) более 1-й степени не зарегистрирована (38,6% пациентов имели МН 1-й степени). Определена частота достижения вторичной конечной точки – смерти от любых причин: 2 человека из группы ТХ (6,9%), 2 человека из группы ПХ (7,1%), $p = 0,91$. Другие вторичные конечные точки исследования: острое нарушение мозгового кровообращения в раннем послеоперационном периоде зарегистрировано у 1 пациента (ПХ). Повторное вмешательство с протезированием МК потребовалось 2 пациентам: в 1-й группе из-за отрыва хорды задней створки МК в нативном сегменте, во 2-й группе по причине разрыва политетрафторэтиленовых хорд (через 36 и 24 мес. соответственно).

Выводы. Обе нерезекционные методики являются эффективными методами реконструкции МК при МН II типа с сопоставимыми отдаленными результатами.

Ключевые слова:	протезирование хорд; транслокация хорд; нерезекционные методики; реконструкция митрального клапана; недостаточность митрального клапана, пролапс митрального клапана; митральная регургитация; долгосрочные результаты; разрыв политетрафторэтиленовой хорды.
Финансирование:	исследование выполнено в рамках прикладной научной темы ОССХ НИИ кардиологии Томского НИМЦ.
Соответствие принципам этики:	добровольное информированное согласие получено от всех участвующих в исследовании пациентов. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ дважды на всех этапах (протокол № 101 от 5 марта 2014 г., протокол № 258 от 10 января 2024 г.). Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.com (NCT03674593).

✉ Жилина Александра Николаевна, e-mail: alexandra.jilina@yandex.ru.

Для цитирования:

Евтушенко В.В., Жилина А.Н., Павлюкова Е.Н., Евтушенко А.В. Нерезекционные методики коррекции митральной недостаточности II типа по А. Carpentier. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(1):103–109. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-103-109>.

Non-resection techniques for correcting type II mitral regurgitation by A. Carpentier

Vladimir V. Evtushenko¹, Aleksandra N. Zhilina¹, Elena N. Pavlyukova¹,
Aleksy V. Evtushenko²

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation
² Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Boulevard named after L.S. Barbarasha, Kemerovo, 650002, Russian Federation.

Abstract

Introduction. Mitral valve (MV) repair is more preferable than valve replacement because of stable long-term outcomes and low mortality rate. Chordal replacement and transposition of secondary chordae are two methods of MV plasty with similar results. Comparison of the long-term outcomes of these non-resection methods precisely have not provided yet.

Aim: To compare the long-term outcomes of chordal replacement and transposition of secondary chordae techniques in type II mitral regurgitation of Carpentier's functional classification.

Material and Methods. 58 adult patients with severe type II MR (ERO 43 (30; 50) mm²) due to degenerative valve disease, underwent primary MV repair from 2009 to 2019, were prospectively studied. The mean patient age was 57 (49; 64) years. 21 patients were female. Initially, 94.7% of patients referred to NYHA II - III before surgery. Mean follow-up period was 7,2 (2,5) years. The patients were randomized in two groups: 1) chordal transposition (CT) – 30 patients, 2) chordal replacement with polytetrafluoroethylene artificial chordae (CR) – 28 patients. Mitral prosthetic ring implantation was performed in all cases.

Results. There were no any statistically significant differences in main hemodynamic parameters in both groups: left atrium diameter 46,5 (37; 53) mm – 42,5 (42; 45) mm, $p = 0,49$; left ventricle (LV) myocardial mass index 101(81; 133) g/m²– 81,5 (71,5; 94,5) g/m², $p = 0,15$; LV end-diastolic diameter 52,5 (47; 56) mm – 51,5 (48; 52,5) mm, $p = 0,64$; LV end-systolic diameter 31 (29; 34) mm – 33 (30; 34,5) mm, $p = 0,97$; LV end-diastolic volume 124 (103; 148) ml – 118 (89,5; 128,5) ml, $p = 0,8$; LV end-systolic volume 54 (40; 59) ml – 48,5 (30; 54,5) ml, $p = 0,37$; LV ejection fraction (B) 59,5 (51; 64) % – 62 (58; 66) %, $p = 0,16$; LV end-diastolic volume index 60,3 (54,7; 73,8) ml/m² – 57,7 (51,9; 66,1) ml/m², $p = 0,58$; LV end-systolic volume index 26,7(22,1; 27,9) ml/m² – 23,6 (17,4; 27,9) ml/m², $p = 0,35$, GLS LV -13,7 (-11,6; -16,3) % – -15,4 (-13,5; -16,5) %, $p = 0,45$. Statistically significant difference was detected in mean MV pressure gradient: 3 (2,5; 4) mm Hg in CT group versus 4,5 (3,5; 5) mm Hg in CR group, $p = 0,009$. LA thrombosis was not recorded in any case according to results of transesophageal echocardiography. Patients in both groups had not recurrent MR more than 1 degree (38,6% patients with MR 1 degree). The next secondary endpoints were achieved in both groups. Death as secondary endpoint: 2 patients in CT group (6,9%), 2 patients in CR group (7,1%), $p = 0,91$. One patient had a stroke in early postoperative period in CR group. Reoperation with MV replacement was required in 2 patients due to rupture of posterior mitral leaflet chordae in native segment (CT) and rupture of polytetrafluoroethylene artificial chordae (CR), observation period was 36 and 24 months after MV repair accordingly.

Conclusion. Both non-resection techniques are effective methods of MV repair in type II MR with comparable long-term outcomes.

Keywords:

chordal replacement; chordal transposition; non-resection techniques; mitral valve reconstruction; mitral valve insufficiency; mitral valve prolapse; mitral regurgitation; long-term outcomes; rupture of polytetrafluoroethylene chordae.

Funding:

the study was carried out within the framework of the applied scientific topic of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Compliance with ethical standards:

an informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences twice (protocol No. 101 from 05.03.2014, protocol No. 258 from 10.01.2024). The investigation has identifying number NCT03674593 on ClinicalTrials.com.

For citation:

Evtushenko V.V., Zhilina A.N., Pavlyukova E.N., Evtushenko A.V. Non-resection techniques for correcting type II mitral regurgitation by A. Carpentier. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(1):103–109. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-103-109>.

Введение

Недостаточность митрального клапана (МК) – это распространенный приобретенный порок сердца в развитых странах со встречаемостью от 2 до 10% в общей популяции [1, 2]. Проплапс МК является наиболее частым механизмом развития недостаточности клапана. Проплапс развивается вследствие миксоматозной дегенерации ткани митрального клапанного аппарата, что вызывает избыточное движение створки и ее смещение в полость левого предсердия (ЛП) в систолу [3], приводящее к появлению митральной регургитации (МР).

Реконструкция МК характеризуется стабильными удовлетворительными отдаленными результатами и низкой смертностью, что делает эту стратегию коррекции порока более предпочтительной, чем протезирование клапана [4, 5].

Важнейшим компонентом реконструктивных операций на МК является вмешательство на митральном хордовом аппарате, наиболее распространенными разновидностями которого считаются транслокация нативных хорд либо же их протезирование синтетическим материалом [6]. Эти клапансохраняющие хирургические техники имеют схожие результаты, однако сравнения долгосрочных результатов этих двух нерезекционных методик ранее не проводилось.

Цель: сравнение долгосрочных результатов транслокации хорд и имплантации искусственных хорд при митральной недостаточности (МН) II типа по функциональной классификации Карпантье.

Материал и методы

Проводится одноцентровое рандомизированное клиническое исследование, в которое вошли 58 пациентов (средний возраст – 57 (49; 64) лет; 21 женщина) с МН второго типа вследствие дегенеративного заболевания МК. Указанным пациентам выполнялась реконструкция МК в период с 2009 по 2019 гг. Все пациенты имели тяжелую митральную регургитацию со средней эффективной площадью отверстия регургитации 43 (30; 50) мм². Большинство пациентов (94,7%) относились ко II-му или III-му функциональному классу по NYHA до операции. В качестве критериев исключения из исследования были взяты следующие параметры: сопутствующие вмешательства на сердце в условиях искусственного кровообращения (коронарное шунтирование; вмешательство на аорте, межпредсердной или межжелудочковой перегородке сердца, на других клапанах, за исключением шовной пластики трикуспидального клапана), возраст пациента менее 18 лет, повторные вмешательства, острый инфекционный эндокардит, полиорганная недостаточность, отказ от участия в исследовании. Период наблюдения составил 7,2 (2,5) года, свобода от повторных вмешательств на МК – 96,5%. Путем рандомизации сформировано 2 группы пациентов. Первой группе пациентов проведена трансло-

кация вторичных хорд (ТХ) (30 пациентов), пациентам 2-й группы – протезирование хорд (ПХ) с использованием политетрафторэтиленовых хорд (28 пациентов). Всем пациентам выполнялась митральная аннулопластика с использованием замкнутого опорного кольца. Хирургические вмешательства осуществлялись через срединную стернотомию в условиях искусственного кровообращения. Для защиты миокарда использовалась холодовая кристаллоидная кардиоплегия раствором «Кустодиол».

Первичной конечной точкой исследования являлась возвратная МР 3–4-й степени. В качестве вторичных конечных точек исследования взяты следующие события: смерть от любых причин, необходимость в повторном вмешательстве с протезированием МК, инфекционный эндокардит нативного МК, большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события (МАСЕ), тромбэмболические, геморрагические осложнения. Ультразвуковые параметры сердца были получены посредством ультразвуковой системы Vivid E95 (GE Healthcare), EchoPac с программным обеспечением (версия 204).

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программного обеспечения STATISTICA 10. Для проверки нормальности распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро – Уилка. Количественные показатели при отсутствии нормального распределения описывали медианой и межквартильным интервалом, Me (Q1; Q3). Категориальные показатели представляли абсолютными (n) и относительными (в %) частотами. Для оценки значимости межгрупповых различий количественных показателей применяли критерий Манна – Уитни. Категориальные показатели сравнивали в группах с помощью точного критерия Фишера. Для оценки кумулятивной выживаемости в группах построены кривые Каплана – Майера, проведено их сравнение с помощью лог-рангового критерия. Критический уровень статистической значимости p при проверке гипотез составлял 0,05.

Результаты

При сравнении обеих групп не было выявлено статистически значимой разницы по основным гемодинамическим параметрам (табл. 1).

Выявлена статистически значимая разница в среднем градиенте на МК ($p = 0,009$). Кроме того, значимое различие между исследуемыми группами обнаружено в значении пиковой скорости раннего диастолического трансмитрального потока (пик E, $p = 0,007$). По данным чреспищеводной эхокардиографии, тромбоза ЛП не было выявлено ни в одном случае. Возвратная МР более чем 1-й степени не зарегистрирована, 38,6% пациентов имели МН 1-й степени.

Частота достижения вторичной конечной точки (смерти от любых причин) сопоставима в обеих группах: 2 человека в 1-й группе (6,9%), 2 человека во 2-й группе (7,1%), $p = 0,81$. Кардиальные причины смерти: 1 человек с острой

Таблица 1. Послеоперационные ультразвуковые гемодинамические параметры пациентов в отдаленном периоде наблюдения
Table 1. Postoperative ultrasound hemodynamic parameters of the patients in long-term follow-up period

Параметры	Группа с транслокацией хорд, Me (Q1; Q3), n = 30	Группа с протезированием хорд, Me (Q1; Q3), n = 28	p-value
ЛП, мм	46,5 (37; 53)	42,5 (42; 45)	0,49
ПЖ, мм	30 (27; 36)	25 (23; 34)	0,14
МЖП, мм	11 (10; 12)	9,8 (8,3; 11)	0,18
ЗСПЖ, мм	10 (9; 10,7)	9,5 (8,3; 10)	0,97
ИММ ЛЖ, г/м ²	101 (81; 133)	81,5 (71,5; 94,5)	0,15
КДР ЛЖ, мм	52,5 (47; 56)	51,5 (48; 52,5)	0,64
КСР ЛЖ, мм	31 (29; 34)	33 (30; 34,5)	0,97
КДО ЛЖ, мл	124 (103; 148)	118 (89,5; 128,5)	0,8
КСО ЛЖ, мл	54 (40; 59)	48,5 (30; 54,5)	0,37
ФВ ЛЖ (В), %	59,5 (51; 64)	62 (58; 66)	0,16
GLS ЛЖ, %	-13,7 (-11,6; -16,3)	-15,4 (-13,5; -16,5)	0,45
КДИ ЛЖ, мл/м ²	60,3 (54,7; 73,8)	57,7 (51,9; 66,1)	0,58
КСИ ЛЖ, мл/м ²	26,7 (22,1; 27,9)	23,6 (17,4; 27,9)	0,35
Пик E, см/с	114 (74; 137)	167 (129; 180)	0,007
Пик A, см/с	121 (101; 127)	113 (112; 150)	0,35
E/A	0,9 (0,7; 1,1)	1,2 (0,8; 1,4)	0,15
СДПЖ, мм рт. ст.	26 (21; 35)	28 (27; 56,5)	0,08
ФК МК, мм	21 (20; 27)	31 (27; 32)	0,39
Пиковый градиент на МК, мм рт. ст.	7,8 (5; 12)	12,7 (7; 15)	0,1
Средний градиент на МК, мм рт. ст.	3 (2,5; 4)	4,5 (3,5; 5)	0,009

Примечание: ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСПЖ – задняя стенка левого желудочка, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, КДР – конечный диастолический размер левого желудочка, КСР – конечный систолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ (В) – фракция выброса левого желудочка в В-режиме, GLS ЛЖ – глобальная продольная деформация левого желудочка, КДИ ЛЖ – конечный диастолический индекс левого желудочка, КСИ ЛЖ – конечный систолический индекс левого желудочка, пик E – пиковая скорость раннего диастолического трансмитрального потока, пик A – пиковая скорость трансмитрального потока в систолу предсердий, E/A – отношение максимальных скоростей потока через митральный клапан, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке, ФК МК – фиброзное кольцо митрального клапана, МК – митральный клапан.

сердечной недостаточностью в возрасте 80 лет (группа с ТХ), некардиальные – 1 человек с желудочно-кишечным кровотечением по поводу приема варфарина в возрасте 70 лет, 2 случая смерти пациентов в возрасте 67 и 71 года от коронавирусной инфекции (рис. 1).

Достигнуты и другие вторичные конечные точки иссле-

дования: острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне средней мозговой артерии слева в раннем послеоперационном периоде у одного пациента из группы с ПХ. Повторная операция с протезированием клапана потребовалась 2 пациентам: в 1-й группе из-за отрыва хорды задней створки МК в нативном сегменте, во 2-й группе причиной реоперации являлся разрыв политетрафторэтиленовых имплантированных хорд, период наблюдения составил 36 и 24 мес. соответственно (рис. 2).

Обсуждение

Пролапс МК является наиболее частым механизмом развития недостаточности клапана и характеризуется избыточным движением одной или обеих створок со смещением в полость ЛП во время систолы, что ведет к появлению MR.

При ведении конкретного пациента с МН необходимо оценивать такие параметры, как прогноз при продолжении консервативного лечения, периоперационный риск, возможность операции и необходимый тип вмешательства при наблюдаемой анатомии клапана, предполагаемые долгосрочные результаты при оперативном вмешательстве на данной стадии заболевания [4]. Однако при выборе лечения всегда стоит учитывать, что ни одна консервативная тактика ведения не предотвращает перегрузку объемом ЛП и ЛЖ при асимптомной МН [4, 6], что в конечном итоге ведет к развитию таких последствий заболевания, как фибрилляция предсердий с тромбоэмболическими осложнениями, сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть [6].

При выборе методики коррекции недостаточности МК предпочтение отдается его реконструкции [6], кото-

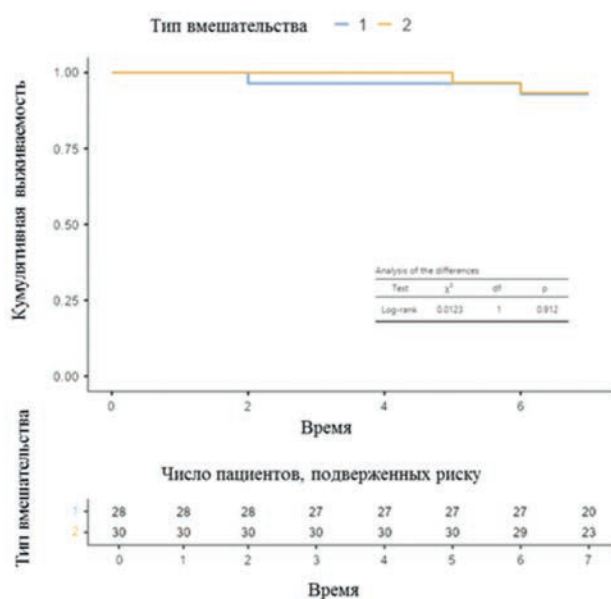


Рис. 1. Кривые выживаемости. 1 – группа с протезированием хорд, 2 – группа с транслокацией хорд
Fig. 1. Survival curves. 1 – chordal replacement group, 2 – chordal transposition group

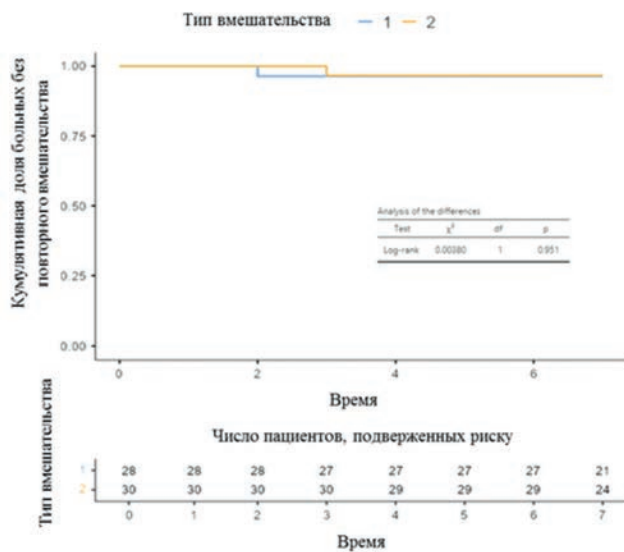


Рис. 2. Частота повторных вмешательств с протезированием митрального клапана. 1 – группа с протезированием хорд, 2 – группа с транслокацией хорд

Fig. 2. Frequency of reoperations with mitral valve replacement. 1 – chordal replacement group, 2 – chordal transposition group

рая имеет стабильные удовлетворительные результаты, лучшую раннюю и отдаленную выживаемость, свободу от протез-ассоциированных осложнений с более высоким качеством жизни пациентов [7]. И хотя отдаленные результаты пластики МК превосходят таковые при его протезировании, остается открытым вопрос о том, какой метод реконструкции предпочтителен [6, 7].

Все клапансохраняющие вмешательства можно разделить на две группы: резекционные и нерезекционные методики. Резекционные методы обязательно включают в себя удаление части створки, тогда как нерезекционные техники коррекции МР предполагают вмешательство на подклапанных структурах. Кроме того, при сложном пороке клапана с несколькими точками повреждения МК, его фиброзного кольца и подклапанного аппарата возможно использование обеих групп вмешательств одновременно [7]. Однако любая выбранная методика коррекции пролапса МК всегда дополняется аннулопластикой опорным кольцом для стабилизации фиброзного кольца МК.

Резекция створки МК, предложенная основоположником клапансохраняющей хирургии А. Carpentier, является широко распространенной методикой коррекции недостаточности МК. Очевидно, что резекционные методики коррекции МН изменяют геометрию клапана и являются необратимыми [6, 7]. В свою очередь это требует от хирурга достаточного опыта подобных операций, что является затруднительным в медицинских центрах с малым объемом вмешательств на МК.

Напротив, нерезекционные методики устранения пролапса МК стремятся сохранить анатомо-физиологические особенности клапана и подклапанного аппарата с возможностью коррекции при получении неудовлетворительного результата.

Кроме того, не всегда есть возможность применить резекционную технику ввиду различий между заболеваниями, приводящими к недостаточности МК II типа. Как известно, существуют разные фенотипы дегенеративной патологии МК. Например, если болезнь Барлоу характеризуется утолщением и избыточностью ткани створки с

множественным пролапсом МК, которые позволяют применять резекцию, то при фиброэластическом дефиците наблюдается истончение створок с небольшим удлинением хорд, что делает затруднительным иссечение даже фрагмента створки ввиду отсутствия ее избытка. Это делает приоритетным использование нерезекционных методик при данном варианте патологии.

Из группы нерезекционных техник коррекции недостаточности МК наиболее распространенными на сегодняшний день остаются ПХ и использование аутохорд и аутостворок.

Существует множество методик имплантации неоход при коррекции МН [8, 9]. Среди них наиболее распространенными являются следующие: петлевая методика имплантации хорд фиксированной длины, техника множественных петель, предложенная Т. David, и методика отдельных хорд, разработанная D. Adams [9, 10].

Техника множественных петель позволяет распределить нагрузку между всеми сегментами искусственной хорды, что создает наиболее устойчивую к растяжению систему среди перечисленных методик. Аргументом против использования этого метода служит возможность несостоятельности всей системы петель в результате повреждения в любой точке вследствие ее непрерывности [10].

Петлевая методика подразумевает использование искусственных хорд фиксированной длины, высота которых может определяться как на дооперационном этапе при планировании вмешательства, так и интраоперационно. Техника заключается в следующем: фетровая прокладка, от которой отходят петли, подшивается к фиброзной части головки соответствующей папиллярной мышцы, а сами петли в их наивысшей точке фиксируются к зоне коаптации пролабирующего сегмента створки отдельными швами. Наиболее уязвимой частью этой системы в плане разрыва является место контакта между политетрафторэтиленовой хордой и фиксирующим ее к створке полипропиленовым швом, вероятнее всего, из-за «пилящего эффекта», возникающего между двумя различными по характеристикам шовными материалами [10]. Кроме того, все петли должны идти к корригируемому участку пролапса без пересечения срединной линии клапана, то есть соответствовать анатомическому расположению здоровой нативной хорды.

Метод отдельных хорд представляет собой создание неоход из политетрафторэтиленовой нити путем ее проведения через фиброзную головку папиллярной мышцы и соответствующий участок створки МК. Методика является наиболее устойчивой к появлению возвратной МР даже в случае разрыва индивидуальной неоходры [10].

При ПХ критически важным является корректное определение необходимой высоты имплантированных хорд [8]. При использовании коротких политетрафторэтиленовых хорд напряжение концентрируется на свободном крае створки МК с линейной зависимостью от степени укорочения хорды. Также ограничивается движение корректируемой створки с возможным развитием пролапса противоположной створки вследствие уменьшения глубины коаптации, и потому отсутствует полное закрытие МК в систолу [10]. Превышение же критической длины имплантированной хорды ведет к возникновению остаточного избыточного движения створки и, если рассматривать коррекцию пролапса передней створки МК, к риску развития переднего систолического движения

передней створки МК (systolic anterior motion – SAM-синдром) [10]. В свою очередь это приводит к ухудшению обратного ремоделирования ЛЖ после вмешательства [10]. Даже в отсутствие пролапса задней створки МК и переднего систолического движения передней створки МК избыточные нео хорды могут уменьшать длину коаптации, тем самым увеличивая площадь поверхности створок и приводя к так называемому «парусящему эффекту». Это может вызывать увеличение напряжения нативных и искусственных хорд, а также ухудшение долгосрочных результатов вмешательства [9].

В целом, все методы определения длины нео хорд можно разделить на 2 группы. Первая группа – периоперационное определение требуемой длины хорды при помощи чреспищеводной эхокардиографии или прямое интраоперационное измерение с использованием нативных структур в качестве референсных. При этом если интраоперационно в качестве референсной структуры обычно выступает интактная соседняя хорда, то при ультразвуковом методе искомая высота нео хорды может определяться как путем измерения сохранной хорды, так и более сложными техниками. В качестве примера можно привести оригинальную методику Р.К. Montanhesi и соавт. с использованием предоперационной чреспищеводной эхокардиографии. При пролапсе задней створки МК измеряется расстояние между головкой задней папиллярной мышцы и зоной коаптации на передней створке МК, а также длина пролабирующего сегмента задней створки МК. Искомая длина нео хорды есть разница между указанными величинами. При пролапсе передней створки замеряется расстояние между соответствующей головкой папиллярной мышцы и зоной коаптации на задней створке МК [11].

Вторая группа определения необходимой длины имплантируемой хорды включает методы, которые оставляют высоту нео хорды «неопределенной». Ее длина «настраивается» с ориентиром на функцию МК – устранение пролапса корректируемого сегмента створки [8, 11, 12]. Но стоит отметить, что подбор длины имплантируемой хорды при использовании методик второй группы проходит на остановленном в диастолу сердце при помощи наполнения ЛЖ физиологическим раствором. Существует определенная разница между тестовыми искусственными условиями с наполнением статичного сердца и физиологической биомеханикой желудочка в его систолу: при наполнении сердца раствором в диастолический арест происходит растяжение желудочка со смещением папиллярных мышц дальше от истинной плоскости коаптации по сравнению с их систолическим положением (феномен «диастолической инверсии»), что также необходимо учитывать оператору при выборе необходимой длины искусственных хорд [10, 13]. Кроме того, стоит иметь в виду, что в результате позитивного ремоделирования камер сердца возможно смещение зоны коаптации створок, что требует точной интерпретации хирургом показателей интраоперационной эхокардиографии и способности экстраполировать ожидаемое смещение [10].

Литература / References

1. Wu S., Chai A., Arimie S., Mehra A., Clavijo L., Matthews R.V. et al. Incidence and treatment of severe primary mitral regurgitation in contemporary clinical practice. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2018;19(8):960–963. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.07.021>

Несмотря на то, что протезирование хордального аппарата является весьма распространенным вариантом коррекции пролапса МК, отсутствует единая стандартизованная методика как определения высоты нео хорды, так и самой техники ПХ.

Исследование альтернативных методов вмешательства на субвальвулярном аппарате, более простых в техническом исполнении, а также не уступающих в эффективности ПХ, остается актуальной проблемой и в настоящее время. Одной из техник коррекции МН, лишенной указанных сложностей, является транслокация вторичных хорд. Методика не требует имплантации чужеродного материала, а также измерения необходимой высоты хорд за счет использования нативных интактных хорд. И хотя заболевание соединительной ткани при дегенеративном пороке МК поражает весь клапанный аппарат, снижение прочностных характеристик интактных хорд не носит критического характера, что делает возможным их сохранение и использование в клапансохраняющих вмешательствах [14].

Однако сравнение долгосрочных результатов именно двух указанных нерезекционных методик между собой еще не проводилось. Вышеописанное рандомизированное контролируемое исследование осуществляется с целью изучения долгосрочных результатов ПХ и ТХ при недостаточности МК. Данные трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии свидетельствуют об удовлетворительном результате в отдаленном послеоперационном периоде при применении представленных техник. Не обнаружено статистически значимой разницы по основным гемодинамическим параметрам – размерам ЛП и правого желудочка (ПЖ), размерам и объемам ЛЖ, фракции выброса (ФВ) и глобальной продольной деформации (GLS) ЛЖ, давлению в ПЖ. Установлена статистически значимая разница в среднем градиенте на МК – 3 (2,5; 4) мм рт. ст. в группе с ТХ против 4,5 (3,5; 5) мм рт. ст. в группе с ПХ ($p = 0,009$), однако ее клиническое значение является сомнительным. Также выявлено статистически значимое отличие в пиковой скорости раннего диастолического трансмитрального потока: $E = 167$ (129; 180) см/с в группе с ПХ и $E = 114$ (74; 137) см/с в группе с ТХ, $p = 0,007$. Данный факт может быть обусловлен клапанными и неклапанными причинами, такими как наличие изменений створок МК или функции ЛЖ в отдаленном послеоперационном периоде, однако это требует дальнейшего изучения.

Возвратной регургитации 2-й и более степени зафиксировано не было, 38,6% пациентов имеют недостаточность МК 1-й степени. Достигнута вторичная точка в группе с ТХ – смерть в возрасте 80 лет от острой сердечной недостаточности. Причину установить не удалось, поэтому сложно сделать вывод о связи достигнутой конечной точки с вмешательством на МК.

Выводы

Обе нерезекционные методики являются эффективными методами реконструкции МК при МН II типа с сопоставимыми хорошими отдаленными результатами.

2. Pype L.L., Bertrand P.B., Debonnaire P., Dhont S., Hoekman B., Paelinck B.P. et al. Mitral valve surgery for mitral regurgitation results in reduced left ventricular ejection fraction in Barlow's disease as compared with fibro-elastic deficiency. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2024;11(3):71. <https://doi.org/10.3390/jcdd11030071>

3. Ronco D., Buttiglione G., Garatti A., Parolari A. Biology of mitral valve

- prolapse: from general mechanisms to advanced molecular patterns – a narrative review. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;10:1128195. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1128195>
- Desai M.Y., Grigioni F., Di Eusanio M., Saccocci M., Taramasso M., Maisano F. et al. Outcomes in degenerative mitral regurgitation: Current state-of-the art and future directions. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2017;60(3):370–385. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.10.005>
 - Евтушенко В.В., Макогончук И.С., Евтушенко А.В. Правила и принципы отбора пациентов на хирургическое лечение приобретенных пороков сердца, осложненных фибрилляцией предсердий. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2017;32(3):29–34. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2017-32-3-29-34>
 - Evtushenko V.V., Makogonchuk I.S., Evtushenko A.V. Rules and principles of patient selection for surgical treatment of acquired heart diseases complicated by atrial fibrillation. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2017;32(3):29–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2017-32-3-29-34>
 - Meier S., Seeburger J., Borger M.A. Advances in mitral valve surgery. *Curr. Treat Options Cardiovasc. Med.* 2018;20(9):75. <https://doi.org/10.1007/s11936-018-0666-3>
 - De Bonis M., Alfieri O., Dalrymple-Hay M., Del Forno B., Dulguerov F., Dreyfus G. Mitral valve repair in degenerative mitral regurgitation: State of the art. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2017;60(3):386–393. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.10.006>
 - Di Mauro M., Bonalumi G., Giambuzzi I., Messi P., Cargoni M., Paparella D. et al. Mitral valve repair with artificial chords: Tips and tricks. *J. Card. Surg.* 2022;37(12):4081–4087. <https://doi.org/10.1111/jocs.17076>
 - Макогончук И.С., Евтушенко В.В., Евтушенко А.В. Клинические

Информация о вкладе авторов

Евтушенко В.В. – идея статьи, хирургическое лечение пациентов, клиническое ведение пациентов, сбор клинического и инструментального материала, анализ и интерпретация полученных данных, редактирование текста статьи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Жилина А.Н. – написание текста статьи, обзор литературы, клиническое ведение пациентов, сбор клинического и инструментального материала, статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных данных.

Павлюкова Е.Н. – проведение ультразвукового обследования пациентов, сбор, анализ и интерпретация данных, редактирование текста статьи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Евтушенко А.В. – хирургическое лечение пациентов, сбор, анализ и интерпретация данных, редактирование текста статьи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Сведения об авторах

Евтушенко Владимир Валериевич, д-р мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение № 1, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-5537-0864>.

E-mail: evtushenko.vladimir@gmail.com.

Жилина Александра Николаевна, аспирант, врач-сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение № 1, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0001-5147-8600>.

E-mail: alexandra.jilina@yandex.ru.

Павлюкова Елена Николаевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделением лучевой и инструментальной диагностики, НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина, Новосибирск, Россия (в период выполнения исследования работала в НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия), <http://orcid.org/0000-0002-3081-9477>.

E-mail: pavlyukovaelena@yandex.ru.

Евтушенко Алексей Валерьевич, д-р мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, заведующий лабораторией пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов, НИИ КПССЗ, Кемерово, <http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>.

E-mail: ave@kemcardio.ru.

 **Жилина Александра Николаевна**,

e-mail: alexandra.jilina@yandex.ru.

и фундаментальные аспекты протезирования и транслокации хорд митрального клапана. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2018;33(1):27–32. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-1-27-32>

Makogonchuk I.S., Evtushenko V.V., Evtushenko A.V. Clinical and fundamental aspects of prosthetics and translocation of mitral valve chords. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2018;33(1):27–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-1-27-32>

Elde S., Woo Y.J. Neochords: How long, how many, too many? *JTCVS Tech.* 2023;22:59–64. <https://doi.org/10.1016/j.xjtc.2023.10.018>

Montanhesi P.K., Ghoneim A., Gelinas J., Chu M.W.A. Simplifying mitral valve repair: A guide to neochordae reconstruction. *Innovations.* 2022;17(4):343–351. <https://doi.org/10.1177/15569845221115186>

Loardi C., Zanolini M. Unsatisfying mitral valve repair? The “Loop method”: a lifebelt to grab. *J. Cardiothorac. Surg.* 2021;16(1):269. <https://doi.org/10.1186/s13019-021-01649-x>

Park M.H., Marin-Cuarteras M., Imbrie-Moore A.M., Wilkerson R.J., Pandya P.K., Zhu Y. et al. Biomechanical analysis of neochordal repair error from diastolic phase inversion of static left ventricular pressurization. *JTCVS Tech.* 2022;12:54–64. <https://doi.org/10.1016/j.xjtc.2022.01.009>

Идов Э.М., Хубулава Г.Г., Шихвердиев Н.Н., Марченко С.П., Кальникова П.С., Бодров Д.А. Экспериментальное исследование механических свойств митрального клапана при дегенеративной патологии. *Клиническая и экспериментальная хирургия.* 2015;3(9):18–24. EDN: UNAGWX

E.M. Idov, G.G. Khubulava, N.N. Shikhverdiev, S.P. Marchenko, P.S. Kalnov, D.A. Bodrov. Experimental investigation of the strength of the mitral valve in degenerative diseases. *Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J.* 2015;3(9):18–24. (In Russ.). EDN: UNAGWX

Information on author contributions

Evtushenko V.V. – idea of the manuscript, surgical treatment of patients, clinical management of patients, collection of clinical and instrumental data, data analysis and interpretation, editing the manuscript, final approval of the manuscript for printing.

Zhilina A.N. – writing of the manuscript, literature review, clinical management of patients, collection of clinical and instrumental data, statistical data processing, analysis and interpretation.

Pavlyukova E.N. – ultrasound examination of patients, data collection, analysis and interpretation, editing the manuscript, final approval of the manuscript for printing.

Evtushenko A.V. – surgical treatment of patients, data collection, analysis and interpretation, editing the manuscript, final approval of the manuscript for printing.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Information about the authors

Vladimir V. Evtushenko, Dr. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiosurgery № 1, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-5537-0864>.

E-mail: evtushenko.vladimir@gmail.com.

Aleksandra N. Zhilina, Graduate Student, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiosurgery № 1, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0001-5147-8600>.

E-mail: alexandra.jilina@yandex.ru.

Elena N. Pavlyukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Department of Radiology and Instrumental Diagnostics, NRCM named after academician E.N. Meshalkin of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia (during the study, worked at the Research Institute of Cardiology, Tomsk NRCM, Tomsk, Russia), <http://orcid.org/0000-0002-3081-9477>.

E-mail: pavlyukovaelena@yandex.ru.

Aleksey V. Evtushenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Heart Defects, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>.

E-mail: ave@kemcardio.ru.

 **Aleksandra N. Zhilina**, e-mail: alexandra.jilina@yandex.ru.

Поступила 08.07.2024;
рецензия получена 05.11.2024;
принята к публикации 04.12.2024.

Received 08.07.2024;
review received 05.11.2024;
accepted for publication 04.12.2024.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-110-119>
УДК 616.12-005.4+616-002.658]:616.1

Отдаленные сердечно-сосудистые события у пациентов с псориазом, ишемической болезнью сердца и их сочетанием

А.М. Аминова¹, И.А. Лакман², Е.А. Бадыкова¹, М.Н. Шамуратов²,
Р.Ф. Рахимова¹, З.Р. Хисматуллина¹, А.И. Мезенцева², Н.Ш. Загидуллин¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (БГМУ Минздрава России),

450008, Российская Федерация, Уфа, ул. Ленина, 3

² Уфимский университет науки и технологий (УУНиТ),

450008, Российская Федерация, Уфа, ул. Заки Валиди, 32

Аннотация

Псориаз является хроническим иммуновоспалительным заболеванием кожи, которое приводит к поражению не только кожных покровов, но и суставов, вызывая системное воспаление, а также к увеличению сердечно-сосудистых конечных точек.

Цель исследования: в проспективном наблюдательном исследовании изучить отдаленные сердечно-сосудистые конечные точки у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), псориазом и их сочетанием.

Материал и методы. Было сформировано 3 группы пациентов с псориазом среднетяжелой степени тяжести ($n = 30$), стабильной стенокардией напряжения при ИБС на момент включения ($n = 32$), псориазом и стабильной стенокардией напряжения при ИБС ($n = 28$), которые наблюдались в течение 48 мес. в отношении развития первичных конечных точек (сердечно-сосудистые смерти, инфаркты миокарда (ИМ) и инсульты) и вторичных (обострение псориаза, сердечно-сосудистые госпитализации отдельно и вместе). ИБС подтверждалась наличием коронарного стеноза. Для сравнения полученных непараметрических данных использовался критерий Краскела – Уоллиса для количественных данных, постериорные попарные сравнения проводились по критерию Вальда – Вольфовица. Также по конечным точкам строились кривые Каплана – Майера.

Результаты. Группа с ИБС имела более высокую частоту сахарного диабета (СД) (30 против 3,6%, $p = 0,008$) и худший контроль систолического артериального давления (САД) (142 (134,0–149,8) против 136 (128,0–144,6) мм рт. ст., $p = 0,048$) по сравнению с группой коморбидности с ИБС. Сердечно-сосудистая смертность была выше в группе пациентов с ИБС по сравнению с группой с псориазом ($p = 0,027$) и ИБС с наличием псориаза ($p = 0,040$). Частота сердечно-сосудистых госпитализаций не различалась в парах с ИБС против ИБС и обострений псориаза в группах с псориазом и псориазом с ИБС ($p > 0,05$), но суммарная частота обоих видов госпитализаций была выше в группе пациентов с ИБС и псориазом ($p = 0,009$).

Заключение. При коморбидности псориаза с ИБС увеличивалась частота сердечно-сосудистых госпитализаций и от обострения псориаза. Наличие ИБС уменьшало время до первого обострения псориаза.

Ключевые слова:	псориаз; ишемическая болезнь сердца; неблагоприятные сердечно-сосудистые события; смертность; госпитализация.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки.
Соответствие принципам этики:	исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 10 от 11.12.2019 г.); все пациенты подписывали информированное согласие.
Для цитирования:	Аминова А.М., Лакман И.А., Бадыкова Е.А., Шамуратов М.Н., Рахимова Р.Ф., Хисматуллина З.Р., Мезенцева А.И., Загидуллин Н.Ш. Отдаленные сердечно-сосудистые события у пациентов с псориазом, ишемической болезнью сердца и с их сочетанием. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(1):110–119. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-110-119 .

Remote cardiovascular events in patients with psoriasis, coronary heart disease and their combination

Alla M. Amineva¹, Irina A. Lakman², Elena A. Badykova¹,
Murat N. Shamuratov², Rozana F. Rakhimova¹, Zarema R. Khismatullina¹,
Anastasia I. Mezenceva², Naufal Sh. Zagidullin¹

¹ Bashkir State Medical University,

3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

² Ufa University of Science and Technology,

32, Zaki Walidi str., Ufa, 450008, Russian Federation

Abstract

Psoriasis is a chronic immune-inflammatory dermatological disease that affects not only the skin, but can also cause systemic inflammation, increasing cardiovascular endpoints.

Aim: To examine long-term cardiovascular endpoints in patients with coronary heart disease (CHD), psoriasis and their combination in a prospective observational study.

Material and Methods. 3 groups of patients with moderate-to-severe psoriasis ($n = 30$), coronary artery disease (CHD) ($n = 32$) and psoriasis + coronary artery disease ($n = 28$) were enrolled in the study. They were observed for 48 months in terms of unfavourable endpoints (exacerbation of psoriasis, cardiac vascular hospitalizations, death, heart attacks and strokes).

Results. The CHD group had a higher frequency of diabetes mellitus (DM) (30 vs. 3.6%, $p = 0.008$) and worse systolic blood pressure (SBP) control (142 (134.0–149.8) vs. 136 (128.0–144.6) mmHg, $p = 0.048$) compared with the CHD comorbidity group. Cardiovascular mortality was higher in patients with CHD compared with the group with psoriasis ($p = 0.027$) and CHD with psoriasis ($p = 0.040$). The rate of cardiovascular hospitalizations did not differ in pairs with CHD versus CHD and exacerbations of psoriasis in the groups with psoriasis and psoriasis with CHD ($p > 0.05$), but the total rate of both types of hospitalizations was higher in the group of patients with CHD and psoriasis ($p = 0.009$).

Conclusion. In case of comorbidity of psoriasis with CHD, the frequency of cardiovascular hospitalizations and exacerbation of psoriasis increased. CHD reduced the time to the first exacerbation of psoriasis.

Keywords:	psoriasis; coronary heart disease; unfavorable cardiovascular endpoints; mortality; hospitalizations.
Funding:	the study was performed without financial support.
Compliance with ethical standards:	the study was performed in accordance with the standards of clinical practice and the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the Bashkir State Medical University (No.10, 2019).
For citation:	Amineva A.M., Lakman I.A., Badykova E.A., Shamuratov M.N., Rakhimova R.F., Khismatullina Z.R., Mezenceva A.I., Zagidullin N.Sh. Remote cardiovascular events in patients with psoriasis, coronary heart disease and their combination. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(1):110–119. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-110-119 .

Введение

Псориаз является хроническим иммуновоспалительным заболеванием кожи, которое характеризуется нарушением пролиферации и дифференциации кератиноцитов эпидермиса с участием разных механизмов иммунитета. Болезнь характеризуется чешуйчатыми эритематозными бляшками на коже, которые снижают качество жизни пациентов. Частота псориаза в популяции как в мире, так и в Российской Федерации составляет от 2 до 4%. Современное представление о псориазе указывает на распространение аутоиммунного воспаления у больных за пределами эпидермиса и связь его с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1]. Генетические исследования показали совпадение большого количества

генов псориаза и ишемической болезни сердца (ИБС) [2].

Учитывая общность патофизиологических процессов между псориазом и ССЗ, предполагается усугубление бремени обеих болезней при их сочетании. Согласно некоторым источникам, имеются доказательства увеличения смертности и сердечно-сосудистых событий (например, инфарктов миокарда (ИМ)) у больных псориазом [2, 3], однако другие исследования это опровергают [4, 5].

Цель: в проспективном наблюдательном нерандомизированном исследовании изучить отдаленные сердечно-сосудистые конечные точки и обострение псориаза у пациентов с псориазом, ИБС и их сочетанием.

Материал и методы

В проспективном нерандомизированном одноцен-

твом обсервационном исследовании была изучена частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с псориазом, ИБС и комбинацией данных заболеваний. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 10 от 11.12.2019 г.). Все пациенты подписывали информированное согласие.



Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

В исследование были включены 90 пациентов, из которых у 30 была ИБС, у 32 – псориаз, у 28 – ИБС и псориаз, которые наблюдались в течение 4 лет с оценкой следующих конечных точек: первичные конечные точки (сердечно-сосудистая смертность, ИМ, инсульты) и вторичные (госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, по причине обострения псориаза). Комплексное клинико-инструментальное обследование было проведено согласно стандартам оказания медицинской помощи. Наблюдение осуществлялось в период с 2019 по 2022 гг.

Группу с псориазом представляли пациенты, у которых на основании клинического осмотра кожных покровов, критериев оценки тяжести (индекс PASI > 10 баллов) и распространенности кожного процесса (индекс BSA > 3) был выставлен диагноз псориаза средней или тяжелой степени тяжести.

В группу с ИБС вошли пациенты с диагнозом ИБС и хроническим коронарным синдромом, подтвержденным с помощью коронароангиографии, то есть со стенозом коронарных артерий > 50% хотя бы в одной из коронарных артерий и соответствующей клинической и лабораторно-инструментальной картиной заболевания, которым было проведено стентирование или шунтирование коронарных артерий либо было отказано в данных операциях по каким-либо причинам. Частота пациентов с функциональным классом (ФК) 1 – 20% ФК2 – 46%, ФК3 – 30% и ФК4 – 4%.

Критерии исключения:

- активное злокачественное заболевание, определяемое как достигнутая выживаемость без опухолей в

течение 3 лет,

- тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (III–IV стадия GOLD, 2020),
- неконтролируемая бронхиальная астма (согласно Глобальной инициативе по борьбе с астмой, GINA, 2019),
- острые инфекционные заболевания, такие как острый пиелонефрит,
- почечная недостаточность, определяемая как скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²,
- беременность или лактация,
- острый коронарный синдром / ИМ в течение прошедших 3 мес.,
- фибрилляция / трепетание предсердий, жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма,
- обострение основного заболевания (псориаз), ВИЧ,
- хронический гепатит В, С, цирроз печени.

Информация об исходах и витальном статусе по окончании исследования собиралась с помощью электронной системы медицинской документации ProMed, которая фиксирует все обращения, госпитализации, смертельные исходы в регионе без непосредственного визита в Центр.

Предварительная проверка нормальности распределения исследуемых количественных показателей по критерию Жарке Бера показала ее отсутствие для некоторых показателей в отдельных группах ($p < 0,1$), что объясняет применение непараметрических критериев для анализа данных. Количественные показатели пред-

ставлены медианой (Me) и межквартильным диапазоном (Q1–Q3). Для сравнения количественных показателей (возраст, вес, рост и индекс массы тела (ИМТ)) в 3 независимых группах использовали критерий Краскела – Уоллиса. Апостериорные попарные сравнения проводили по критерию Вальда – Вольфовица. Индексы PASI, BSA, длительность заболевания представлены в группах средним значением и стандартной ошибкой. Для номинальных признаков попарные сравнения частоты их встречаемости в независимых группах проводили по χ^2 -критерию Пирсона. Если признак не наблюдали в одной группе, то в соответствующем тесте делали поправку Йейтса. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для анализа выживаемости и длительности периода до первой сердечно-сосудистой госпитализации и первого обострения псориаза у пациентов в соответствующих группах использовали множительные оценки Каплана Майера. Доверительный интервал (ДИ) для таких оценок рассчитывали с помощью формулы Гринвуда. При определении длительности периода до первой сердечно-сосудистой госпитализации и первого обострения псориаза наблюдения по умершим пациентам цензурировали. Для проверки различий в выживаемости в независимых группах использовали лог-ранговый критерий. Считали, что различия значимы при уровне $p < 0,05$. Все статистические расчеты проводили в программной среде с открытым кодом R Studio.

Результаты и обсуждение

Пациенты были распределены в 3 группы в соот-

ветствии с диагнозами – наличием / отсутствием ИБС и псориаза (табл. 1). Возраст, рост и пол пациентов в группах были сравнимы между собой ($p > 0,05$), однако вес и ИМТ различались и были максимальными в группе с ИБС ($p < 0,05$). Также в группе с ИБС чаще встречался сахарный диабет (СД) ($p = 0,004$ – при сравнении с группой пациентов с псориазом, $p = 0,008$ – при сравнении с группой пациентов с ИБС и псориазом). В анамнезе в группах с ИБС и с ИБС и псориазом с большей частотой чем только с псориазом зарегистрирована артериальная гипертензия (АГ) ($p < 0,05$). ИМ в анамнезе встречался с одинаковой частотой ($p = 0,268$). Контроль артериального давления (АД) был хуже в группе с ИБС по сравнению с ИБС и псориазом ($p = 0,048$ – для систолического АД (САД) и $p = 0,058$ – для диастолического АД (ДАД)) и лучше в группе с псориазом по сравнению с группами с ИБС ($p < 0,05$). В группе с псориазом курили 33,3%, с ИБС – 31,3%, с ИБС и псориазом – 42,9% ($p > 0,05$). В группе с ИБС и псориазом I стадия сердечной недостаточности определялась у 22 (78,6%), II стадия – у 6 (21,4%) пациентов. В группе с ИБС 0 стадия определялась у 1 (3,3%), I стадия – у 15 (50%), II стадия – у 14 (47,7%) пациентов. Аналогичным образом III ФК определялся в 2 раза чаще при ИБС, чем при коморбидности с ИБС (5 против 10), II ФК – несколько чаще при ИБС, чем при ИБС и псориазе (17 против 14) и, наоборот, I ФК – чаще при ИБС, чем при ИБС и псориазе (8 против 4 соответственно).

Антиагреганты, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) / блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) и антагонисты минерал-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с псориазом, ишемической болезнью сердца, псориазом и ишемической болезнью сердца

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with CHD, psoriasis and CHD + psoriasis

Параметры	Псориаз <i>n</i> = 32	ИБС <i>n</i> = 30	ИБС и псориаз <i>n</i> = 28	<i>p</i>
Пол, м/ж	13 / 19	14 / 16	17 / 11	$p_{1-2} = 0,632$, $p_{2-3} = 0,284$, $p_{1-3} = 0,121$
Возраст, лет	62 (58,8–69,3)	65,5 (60–68)	61 (57,5–68,5)	$p = 0,086\#$
Рост, см	164 (161–170)	168 (161,3–177,8)	164 (161,5–172)	$p = 0,189\#$
Вес, кг	73 (63,3–85)	85 (80–90)	76,5 (72–90,5)	$p < 0,001^{***}, \#$, $p_{1-2} < 0,001^{***}$, $p_{2-3} = 0,015^*$, $p_{1-3} = 0,269$
ИМТ, кг/м ²	26,8 (24,6–30,4)	30,7 (29–31,8)	28,9 (26,2–32,7)	$p = 0,001^{**}, \#$, $p_{1-2} < 0,001^{***}$, $p_{2-3} = 0,092$, $p_{1-3} = 0,275$
Предшествующие заболевания				
АГ, <i>n</i> (%)	16 (50,0)	29 (96,7)	25 (89,2)	$p_{1-2} < 0,001^{***}$, $p_{2-3} = 0,268$, $p_{1-3} = 0,002^{**}$
САД в начале исследования, мм рт. ст.	128 (117,0–134,2)	142 (134,0–149,8)	136 (128,0–144,6)	$p_{1-2} = 0,012^{**}$, $p_{2-3} = 0,048^*$, $p_{1-3} = 0,029^*$
ДАД в начале исследования, мм рт. ст.	80 (77,2–84,3)	88 (84,4–94,2)	86 (83,2–90,8)	$p_{1-2} = 0,023^{**}$, $p_{2-3} = 0,058$, $p_{1-3} = 0,041^*$
ИБС, <i>n</i> (%)	0 (0)	30 (100)	28 (100)	$p_{1-2} < 0,001^{***}, \#$, $p_{2-3} = 1,0$, $p_{1-3} < 0,001^{***}, \#$
ИМ в анамнезе, <i>n</i> (%)	0 (0)	5 (16,7)	5 (17,9)	$p_{1-2} = 0,053\#$, $p_{2-3} = 0,905$, $p_{1-3} = 0,043^*, \#$
СД, <i>n</i> (%)	1 (3,1)	9 (30,0)	1 (3,6)	$p_{1-2} = 0,004^{**}$, $p_{2-3} = 0,008^{**}$, $p_{1-3} = 0,534$

Продолжение таблицы 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с псориазом, ишемической болезнью сердца, псориазом и ишемической болезнью сердца

Continuation of the table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with CHD, psoriasis and CHD + psoriasis

Инсульт в анамнезе, n (%)	0	0 (0)	2 (7,1)	$p_{1-2} = 1,0$, $p_{2-3} = 0,442\ddagger$, $p_{1-3} = 0,414\ddagger$
ХБП, n (%)	1 (3,1)	1 (3,3)	0	$p_{1-2} = 0,963$, $p_{2-3} = 0,973\ddagger$, $p_{1-3} = 0,947\ddagger$

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек. *, **, *** – различия статистически значимы при $p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно; ‡ – с учетом поправки Йейтса; † – согласно критерию Краскела – Уоллиса.

кортикоидных рецепторов и статины применялись в группах с ИБС, а наружные антисептики, системная терапия иммуносупрессивными препаратами и т. п. – в группах с псориазом в соответствии с имеющимися клиническими

рекомендациями¹ (табл. 2).

С бляшечным псориазом обследованы 60 пациентов (больные только псориазом ($n = 32$) и больные с ИБС с псориазом ($n = 28$)). Как показано в таблице 3, индекс

Таблица 2. Сравнение лечения пациентов лечение в группах с псориазом / ишемической болезнью сердца и с ишемической болезнью сердца и псориазом

Table 2. Comparison of treatment in patients in the psoriasis / CHD and CHD + psoriasis groups

Показатели	Псориаз $n = 32$	ИБС $n = 30$	ИБС и псориаз $n = 28$	p
Антиагреганты, n (%)	0	27 (90,0)	22 (78,6)	$p_{1-2} < 0,001^{***, \ddagger}$, $p_{2-3} = 0,024^*$, $p_{1-3} < 0,001^{***, \ddagger}$
Бета-блокаторы, n (%)	2 (6,3)	21 (70,0)	27 (96,4)	$p_{1-2} < 0,001^{***}$, $p_{2-3} = 0,008^{**}$, $p_{1-3} < 0,001^{***}$
иАПФ / БРА, n (%)	2 (6,3)	29 (96,7)	24 (85,7)	$p_{1-2} < 0,001^{***}$, $p_{2-3} < 0,001^{***}$, $p_{1-3} = 0,301$
АМКР, n (%)	0	20 (66,7)	4 (14,3)	$p_{1-2} < 0,001^{***, \ddagger}$, $p_{2-3} < 0,001^{***}$, $p_{1-3} = 0,091\ddagger$
Статины, n (%)	1 (3,1)	17 (56,7)	23 (82,1)	$p_{1-2} < 0,001^{***}$, $p_{2-3} = 0,037^*$, $p_{1-3} < 0,001^{***}$

Примечание: иАПФ – ингибитора ангиотензин-превращающего фермента, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину; *, **, *** – различия статистически значимы при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно; ‡ – с учетом поправки Йейтса.

PASI в группах составил $17,6 \pm 5,3$ и $16,32 \pm 4,2$ балла соответственно (что соответствовало средней степени тяжести псориаза), индекс BSA – $7,1 \pm 0,7$ и $6,4 \pm 1,0$ балла (что также соответствовало средней степени тяжести псориаза, $p = 0,568$).

Дерматоз носил преимущественно сезонный характер с рецидивами в осенне-зимний период года (зимняя форма) – 31,2% ($n = 10$) и 32,1% ($n = 9$) соответственно, ($p = 0,941$). Смешанная форма (по сезонности) была представлена в 68,8% ($n = 22$) и в 67,9% ($n = 19$) соответственно ($p = 0,941$). По течению псориазического процесса интермиттирующее течение было выявлено у 78,1% ($n = 25$) и 85,7% ($n = 24$) больных соответственно ($p = 0,449$), непрерывное – у 21,9% ($n = 7$) и 14,3% ($n = 4$) соответственно ($p = 0,449$).

Продолжительность заболевания составила $14,7 \pm 3,9$ года у пациентов с псориазом, $12,2 \pm 4,8$ года – у больных ИБС с псориазом ($p = 0,687$). Пациентов с прогрессирующей стадией дерматоза было 24 (75,0%) и 21 (75,0%) человек соответственно, в стационарном периоде – 8 (25,0%) и 7 (25,0%) человек соответственно ($p = 1,000$).

Далее в течение 48 мес. проводился анализ развития неблагоприятных конечных точек у пациентов (табл. 4). Сердечно-сосудистая смертность была выше в группе пациентов с ИБС по сравнению с группами с псориазом ($p = 0,040$) и с ИБС и псориазом ($p = 0,027$). Частота развития инсультов и ИМ не различалась между группами. Частота сердечно-сосудистых госпитализаций была логично больше в группах с ИБС и с ИБС и псориазом (везде $p < 0,001$) по сравнению с группой с псориазом, но между собой группы не различались ($p > 0,05$). Причинами сердечно-сосудистых госпитализаций в группе пациентов с ИБС были острый коронарный синдром 31,2% (доля), инсульты / транзиторная ишемическая атака – 5,3%, гипертонический криз – 36,7%, аритмии – 1,1%, декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) – 1,6%; в группе с псориазом – острый коронарный синдром – 16,7%, инсульт – 16,7%, гипертонические кризы 66,7%; в группе с ИБС и псориазом – острый коронарный синдром и инсульты / транзиторная ишемическая атака – по 15,8%, гипертонические кризы – 37%, аритмии – 10,5% и декомпенсация ХСН – 20,1%.

¹ Псориаз: Федеральные клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». М.: 2023:78.

Таблица 3. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с псориазом

Table 3. Clinical and anamnestic characteristics of patients with psoriasis

Показатели, $M \pm m$	Псориаз $n = 32$	ИБС с псориазом, $n = 28$	p
Длительность псориаза, лет, $M \pm m$	14,7 ± 3,9	12,2 ± 4,8	0,687
PASI, $M \pm m$	17,6 ± 5,3	16,32 ± 4,2	0,850
BSA, $M \pm m$	7,1 ± 0,7	6,4 ± 1,0	0,568
Сезонность			
Зимняя форма, n (%)	10 (31,2)	9 (32,1)	0,941
Смешанная форма, n (%)	22 (68,8)	19 (67,9)	0,941
Течение			
Интермиттирующее течение, n (%)	25 (78,1)	24 (85,7)	0,449
Непрерывное течение, n (%)	7 (21,9)	4 (14,3)	0,449
Фаза			
Прогрессирующая фаза, n (%)	24 (75,0)	21 (75,)	1,000
Стационарная фаза, n (%)	8 (25,0)	7 (25,0)	1,000

Примечание: Примечание: M – средняя, m – средняя ошибка средних.

Таблица 4. Неблагоприятные отдаленные сердечно-сосудистые события и обострения псориаза в группах за 4 года наблюдения

Table 4. Unfavorable cardiovascular events and psoriasis exacerbations in groups over 4 years of follow up

Показатели	Псориаз, $n = 32$	ИБС, $n = 30$	ИБС и псориаз, $n = 28$	p
Смертность, n (%)	3 (9,4)	9 (30,0)	2 (7,1)	$p_{1-2} = 0,040^*$, $p_{2-3} = 0,027^*$, $p_{1-3} = 0,755$
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (3,1)	5 (16,7)	2 (7,1)	$p_{1-2} = 0,072$, $p_{2-3} = 0,266$, $p_{1-3} = 0,477$
Инсульт, n (%)	1 (3,1)	1 (3,3)	2 (7,14)	$p_{1-2} = 0,963$, $p_{2-3} = 0,513$, $p_{1-3} = 0,477$
Сердечно-сосудистые госпитализации (без повтора), n (%) в том числе:	6 (18,8)	19 (63,3)	19 (67,9)	$p_{1-2} < 0,001^{***}$, $p_{2-3} = 0,718$, $p_{1-3} < 0,001^{***}$
1 раз	2 (6,3)	7 (23,3)	12 (42,9)	$p_{1-2} = 0,057$, $p_{2-3} = 0,114$, $p_{1-3} < 0,001^{***}$
2 раза	2 (6,3)	3 (10)	3 (10,7)	$p_{1-2} = 0,588$, $p_{2-3} = 0,929$, $p_{1-3} = 0,533$
3 раза	1 (3,1)	6 (20)	3 (10,7)	$p_{1-2} = 0,036^*$, $p_{2-3} = 0,330$, $p_{1-3} = 0,240$
4 раза	0 (0)	1 (3,3)	1 (3,6)	$p_{1-2} = 0,975\ddagger$, $p_{2-3} = 0,961$, $p_{1-3} = 0,947\ddagger$
5 раз	1 (3,1)	2 (6,7)	0	$p_{1-2} = 0,517$, $p_{2-3} = 0,503\ddagger$, $p_{1-3} = 0,947\ddagger$
Госпитальная смертность	0	0	0	–
Обострения псориаза с госпитализацией, n (%): в том числе	23 (71,9)	–	22 (78,6)	$p_{1-3} = 0,551$
1 раз	11 (34,4)	–	7 (25)	$p_{1-3} = 0,430$
2 раза	4 (12,5)	–	9 (32,1)	$p_{1-3} = 0,066$
3 раза	3 (9,4)	–	3 (10,7)	$p_{1-3} = 0,864$
4 раза	5 (15,6)	–	2 (7,9)	$p_{1-3} = 0,308$
5 раз	3 (9,4)	–	1 (3,6)	$p_{1-3} = 0,369$
Общее число всех госпитализаций / 1 пациента	80 (1,9)	45 (1,5)	78 (2,8)	–

Примечание: *, **, *** – различия статистически значимы при $p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно; ‡ – с учетом поправки Йейтса.

Частота обострений псориаза с госпитализацией не различалась между группами с псориазом, с ИБС и псориазом ($p > 0,05$). Относительная частота госпитализа-

ций от сердечно-сосудистых причин и псориаза вместе, приходящаяся на одного пациента, за 4-летний период наблюдения оказалась значительно выше в группе паци-

ентов с ИБС и псориазом (2,8 случая), тогда как в группе с ИБС этот показатель составлял 1,5 ($p = 0,009$), а в группе пациентов с псориазом – 1,9 ($p = 0,222$).

Частота обострений псориаза по годам в группах пациентов с псориазом и с ИБС и псориазом статистически не различалась ($p > 0,05$), причем число обострений постепенно увеличивалось с каждым годом. Сердечно-сосудистые обострения по годам также имели тенденцию к росту в группах с ИБС и с ИБС и псориазом.

Анализ выживаемости пациентов трех сравниваемых групп в отдаленном наблюдении (4 года) показал наличие существенных различий (согласно лог-ранговому критерию $\chi^2 = 7,8$; $p = 0,02$; рис. 2). Для анализа выживаемости пациентов из каждой группы к определенному периоду были рассчитаны множительные оценки Каплана – Майера с ДИ по форме Гринвуда при уровне доверия в 95%. К 48-му мес. наблюдения вероятность выживаемости у пациентов с псориазом составляла 0,969 (ДИ95%: 0,910–1,0) то есть 96,9%), у пациентов с псориазом при коморбидности с ИБС – 0,929 (ДИ95%: 0,838–1,0; 92,9%), а у пациентов с ИБС – значительно меньше – 0,764 (ДИ95%: 0,625–0,933; 76,4%, $p > 0,05$).

Также имелось существенное различие в длительности периода до первой сердечно-сосудистой госпитализации у пациентов с наличием или отсутствием ИБС: вероятность того, что пациент с наличием ИБС в течение 48 мес. не будет госпитализирован, составила 0,353 (ДИ95%: 0,210–0,595), для пациентов с наличием ИБС и псориаза – 0,393 (ДИ95%: 0,248–0,623), с псориазом – 0,807 (ДИ95%: 0,680–0,959, см. рис. 2). На рисунке 3 наблюдения по пациентам, «недожившим» до госпитализации, учитывались как цензурированные, они отмечались знаком «+». При этом у пациентов с ИБС и с ИБС и

псориазом различия в вероятности сердечно-сосудистой госпитализации практически отсутствовали с 38-го мес. наблюдения. Лог-ранговый критерий также подтвердил значимые различия в оценках вероятности длительности периода до первой сердечно-сосудистой госпитализации ($\chi^2 = 19,4$; $p < 0,001$).

Проведенный анализ Каплана – Майера не выявил различий в длительности периода от начала наблюдения до первого обострения псориаза в группах с псориазом и с ИБС и псориазом (рис. 4). Вероятность того, что у пациентов с псориазом и с ИБС и псориазом при наличии ИБС обострение псориаза не произойдет в период до 48 мес. наблюдения, составила 0,232 (ДИ95%: 0,122–0,442) и 0,179 (ДИ95%: 0,081–0,395) соответственно, причем такая вероятность достигались на 42-м мес. наблюдения (3,5 года). Нулевая гипотеза об отсутствии различий в длительности периода до первого обострения в лог-ранговом критерии также была принята при $p > 0,5$ ($\chi^2 = 0,23$; $p = 0,651$).

В последнее десятилетия эпидемиологические исследования продемонстрировали, что псориаз, особенно его тяжелая форма, требующая применения фототерапии и / или биотерапии, в том числе при наличии псориазического артрита, связан с повышением риска общей смертности и наличием коморбидности с сердечно-сосудистой патологией [6]. В других исследованиях также было показано возрастание степени поражения сердечно-сосудистой системы при сочетании системных заболеваний, в частности АГ [10]. В некоторых эпидемиологических исследованиях и метаанализах было показано, что псориаз является независимым фактором риска ИМ, инсульта и смерти от ССЗ [7]. С другой стороны, в исследовании на почти 700 000 пациентов отношение шансов для развития ИМ у больных с легким течением псориаза составля-



Рис. 2. Кривые выживаемости пациентов с псориазом, ишемической болезнью сердца, ишемической болезнью сердца и псориазом в период до 48 месяцев наблюдения

Fig. 2. Survival curves in patients with psoriasis, CHD and CHD + psoriasis during 48 months of follow up

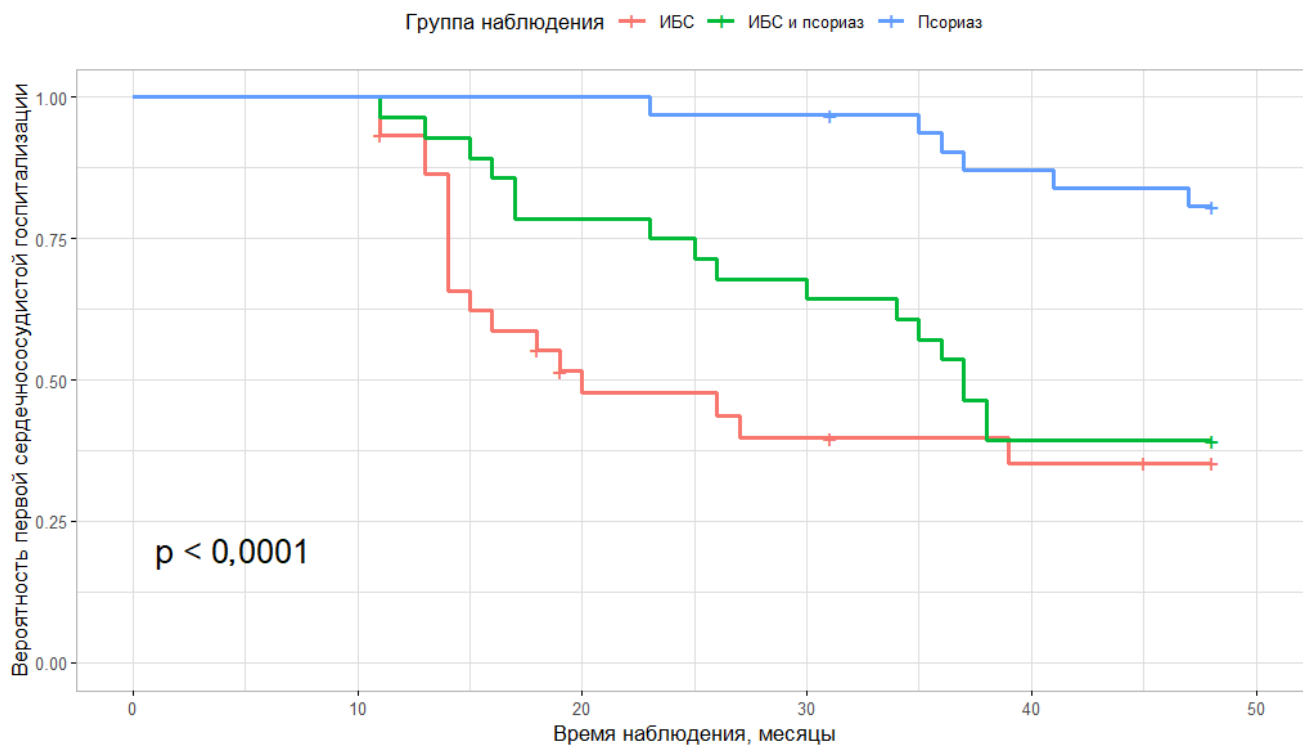


Рис. 3. Кривые времени наблюдения от момента начала наблюдения до первой сердечно-сосудистой госпитализации в группах с псориазом, ишемической болезнью сердца, ишемической болезнью сердца и псориазом в период в течение 48 месяцев наблюдения (цензурированные наблюдения отмечены «+»)

Fig. 3. Time curves in patients in groups with psoriasis, CHD and CHD + psoriasis from the study onset till 1st cardiovascular hospitalization during 48 months of follow up (censored cases marked with "+")

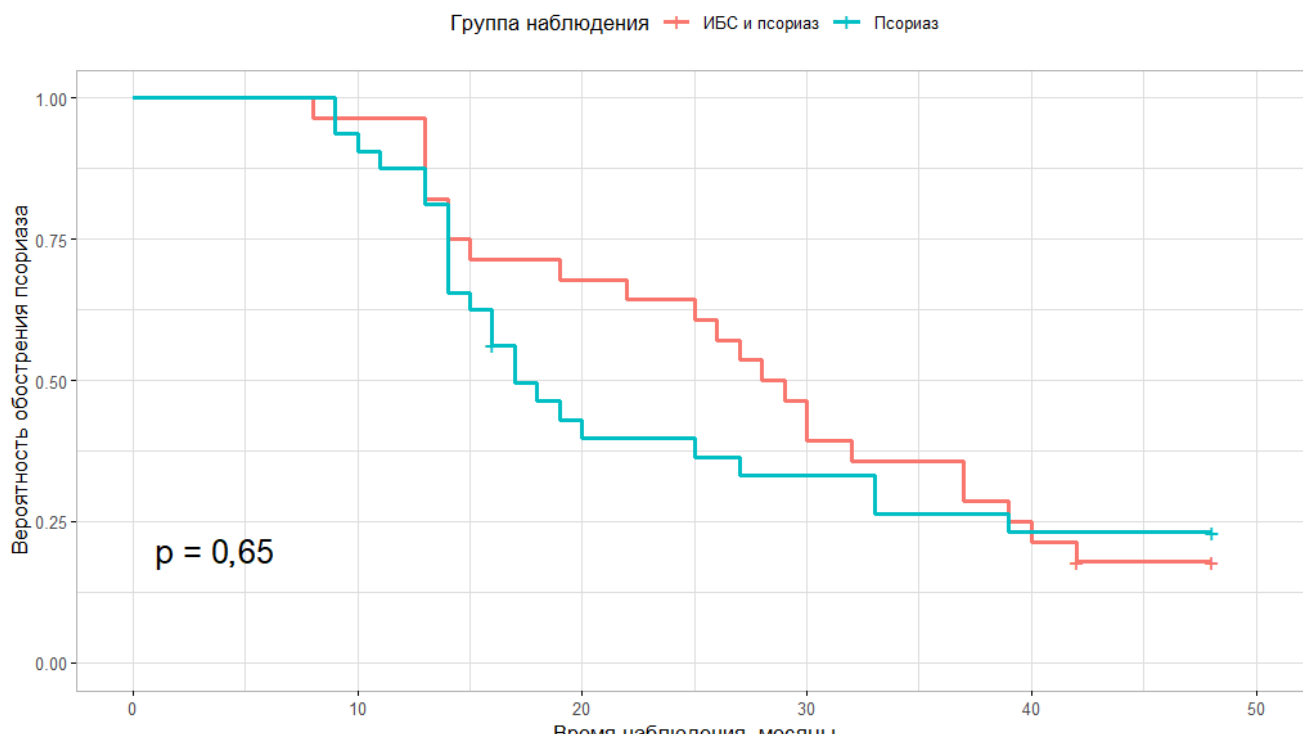


Рис. 4. Кривые времени наблюдения от момента начала наблюдения до первого обострения псориаза у пациентов с псориазом, ишемической болезнью сердца и псориазом в период до 48 месяцев (цензурированные наблюдения отмечены «+»)

Fig. 4. Time curves in patients in groups with psoriasis, CHD + psoriasis from the study onset till 1st psoriasis hospitalization during 48 months of follow up (censored cases marked with "+")

по 1,29 (95% ДИ; 1,14–1,46), а с тяжелым – 3,1 (95% ДИ; 1,98–4,86) [8]. Исследования показали, что псориаз имеет те же факторы риска, что и сердечно-сосудистые заболевания, такие как АГ, ожирение, курение и СД. Более того, псориаз также имеет сходный иммуновоспалительный механизм с атеросклерозом, одним из ССЗ, которые включают активацию Т-хелперов типа 1 и типа 17, а также снижение функции Т-регуляторных клеток [12].

Исследования геномной ассоциации показали совпадение большого количества генов псориаза, ИБС [1]. Продемонстрировано совпадение в отношении генов и белков, биологических процессов и патофизиологических путей при псориазе, СД II типа, болезни Альцгеймера, ИБС и ожирении [5]. Центральная патофизиологическая роль ИЛ-23/ИЛ-17А при псориазе подтверждена терапевтическим успехом с таргетированными моноклональными антителами. Эффект антагонистов ФНО, вероятно, проявляется не напрямую, так как ФНО является индуктором ИЛ-23 и действует синергетически с ИЛ-17, усиливая активацию многих связанных с псориазом провоспалительных генов в кератиноцитах [6]. Возможно однако, что неблагоприятный образ жизни (курение, ожирение, отсутствие регулярной физической активности и нездоровое питание) играет триггерную функцию у пациентов с псориазом и псориатическим артритом и может способствовать коморбидности с сердечно-сосудистой патологией в этих условиях в большей степени, чем генетические особенности.

В нашем исследовании было показано, что смертность пациентов с ИБС была выше у пациентов с ИБС по сравнению с пациентами с ИБС и псориазом. Данный факт может быть объяснен более старшим возрастом пациентов в группе с ИБС, большим весом, ИМТ и частотой встречаемости СД, которые являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистой смертности. Также данные различия могут быть объяснены и худшим контролем АД в группе с ИБС по сравнению с группой с ИБС и псориазом ($p = 0,048$ в отношении САД и тенденцией к увеличению ДАД). В нашей предыдущей работе по данной теме в группе больных с ИБС также отмечалось значительное повышение уровня NT-proBNP, в то время как воспалительные маркеры были повышены в группах с псориазом, что также подтверждает данную идею [11]. Соответственно уровню NT-proBNP, пациенты с ИБС имели более высокий ФК и стадию сердечной недостаточности, чем пациенты с ИБС и псориазом. К сожалению, вследствие небольшого количества пациентов в группах невозможно было провести процедуру псевдорандоми-

зации (Propensity Score Matching) для уравнивания групп по конфаундерам. По крайней мере, можно сделать вывод о том, что наличие псориаза не влияло на выживаемость, а большее воздействие оказывали такие общепринятые факторы риска, как СД и плохой контроль АД. Это согласуется с мнением ряда исследователей о том, что псориаз не является независимым предиктором ССЗ и коронарного атеросклероза [4, 5]. Также анализ факторов риска может быть осуществлен с использованием серовороточных биомаркеров, что было выполнено в наших ранних работах [11]. Оригинальность данного исследования состоит в большой длительности наблюдения, анализе трех групп пациентов (с ИБС, с псориазом, с ИБС и псориазом). Данное исследование может способствовать пониманию влияния псориаза с коморбидностью с ИБС для более точной стратификации риска обострения псориаза и сердечно-сосудистых конечных точек.

Частота сердечно-сосудистых госпитализаций в нашем исследовании достоверно не различалась между группами пациентов с ИБС и с ИБС и псориазом ($p = 0,718$) и с псориазом и с ИБС и псориазом ($p = 0,551$), что соответствует исследованиям M. Wakee и соавт. (2010) [9]. Однако группа с комбинацией заболеваний испытывала «двойную» достоверно большую нагрузку в виде почти в 2 раза большей госпитализации по причине обоих заболеваний, что значительно ухудшало качество жизни пациентов. Также наличие ИБС увеличивало риск первого обострения псориаза с госпитализацией.

Заключение

В проспективном 4-летнем наблюдении наличие псориаза у больных ИБС не увеличивало смертность, частоту сердечно-сосудистых госпитализаций. Однако пациенты с данной комбинацией страдали от «двойного» числа госпитализаций (псориаз и ИБС), и наличие ИБС увеличивало риск госпитализаций от псориаза. В дальнейшем возможно уточнение влияния коморбидности псориаза с сердечно-сосудистой патологией на конечные точки путем увеличения масштабов исследования за счет увеличения объема выборки, количества участвующих центров, учета других факторов, таких как данные биохимических анализов, функциональных тестов при ИБС, данные генетических исследований.

Ограничениями исследования было небольшое количество пациентов в группах одноцентрового исследования, отсутствие анализа влияния COVID-19, а также биотерапии на исходы.

Литература / References

1. Хисматуллина З.Р., Аминова А.М., Курочкин Д.П., Гареева Д.Ф., Загидуллин Н.Ш. и др. Псориаз, псориатический артрит, метаболические нарушения и сердечно-сосудистые заболевания. Что общего? *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;(6):137–145. Khismatullina Z.R., Amineva A.M., Kurochkin D.P., Gareeva D.F., Zagidullin N.Sh. et al. Psoriasis, psoriatic arthritis, metabolic disorders and cardiovascular disease. What is common? *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2020;(6):137–145. DOI: [10.17116/kiiderma202019021139](https://doi.org/10.17116/kiiderma202019021139).
2. Koch M., Baurecht H., Ried J.S., Rodriguez E., Schlesinger S., Volks N. et al. Psoriasis and cardiometabolic traits: Modest association but distinct genetic architectures. *J. Invest. Dermatol.* 2015;135(5):1283–1293. DOI: [10.1038/jid.2015.8](https://doi.org/10.1038/jid.2015.8).
3. Shiba M., Kato T., Funasako M., Nakane E., Miyamoto S., Izumi T. et al. Association between psoriasis vulgaris and coronary heart disease in a hospital-based population in Japan. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149316. DOI: [10.1371/journal.pone.0149316](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149316).
4. Dowlatshahi E.A., Kavousi M., Nijsten T., Ikram M.A., Hofman A., Franco O.H. et al. Psoriasis is not associated with atherosclerosis and incident cardiovascular events: the Rotterdam study. *J. Invest. Dermatol.* 2013;133(10):2347–2354. DOI: [10.1038/jid.2013.131](https://doi.org/10.1038/jid.2013.131).
5. Hadi Y., Or T., Moady G., Atar S. Psoriasis and coronary heart disease – not as severe as predicted. *QJM*. 2022;115(6):388–392. DOI: [10.1093/qjmed/hcab173](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab173).
6. Yeung H., Takeshita J., Mehta N.N., Kimmel S.E., Ogdie A., Margolis D.J. et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: A population-based study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(10):1173–1179. DOI: [10.1001/jamadermatol.2013.5015](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.5015).
7. Takeshita J., Grewal S., Langan S.M., Mehta N.N., Ogdie A., Van Voorhees A.S. et al. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017;76(3):393–403. DOI: [10.1016/j.jaad.2016.07.065](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.065).
8. Gelfand J.M., Neimann A.L., Shin D.B., Wang X., Margolis D.J., Troxel A.B. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006;296(14):1735–1741. DOI: [10.1001/jama.296.14.1735](https://doi.org/10.1001/jama.296.14.1735).
9. Wakkee M., Herings R.M., Nijsten T. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: results of a large population-based Dutch cohort. *J. Invest. Dermatol.*

- 2010;130(4):962–967. DOI: [10.1038/jid.2009.321](https://doi.org/10.1038/jid.2009.321).
10. Реброва Н.В., Саркисова О.Л., Рипп Т.М., Карпов Р.С., Мордовин В.Ф. Цереброваскулярная реактивность у пациентов с сочетанием ревматоидного артрита и артериальной гипертензии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):369–373. Rebrova N.V., Sarkisova O.L., Ripp T.M., Karpov R.S., Mordovin V.F. Cerebrovascular reactivity depending on rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity in hypertensive patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):369–373. DOI: [10.47360/1995-4484-2022-369-373](https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-369-373).
11. Аминова А.М., Лакман И.А., Бадькова Е.А., Рахимова Р.Ф., Дождев С.С., Попов Д.В. и др. Сывороточные биомаркеры у пациентов с псориазом и ишемической бо-

лезнью сердца и их влияние на госпитализацию в проспективном 4-летнем одноцентровом неконтролируемом исследовании. *Российский кардиологический журнал*. 2024; 29 (1): 24–30. Amineva A.M., Lakman I.A., Badykova E.A., Rakhimova R.F., Dozhdev S.S., Popov D.V. et al. Serum biomarkers in patients with psoriasis and coronary artery disease and their impact on hospitalization: data from a prospective, 4-year, single-center, uncontrolled study. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):24-30. DOI: [10.15829/1560-4071-2024-5766](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5766).

12. Liu L., Cui S., Liu M., Huo X., Zhang G., Wang N. Psoriasis Increased the Risk of Adverse Cardiovascular Outcomes: A New Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Study. *Front. Cardiovasc. Med*. 2022;25(9):829709. DOI: [10.3389/fcvm.2022.829709](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.829709).

Информация о вкладе авторов

Лакман И.А., Загидуллин Н.Ш. предложили концепцию исследования и разработали его протокол.

Аминова А.М., Рахимова Р.Ф. сформировали выборку пациентов, вместе с Лакман И.А., Мезенцевой А.И., Шамуратовым М.Н. анализировали и интерпретировали данные.

Загидуллин Н.Ш., Бадькова Е.А., Хисматуллина З.Р. написали первую версию рукописи, вместе с Аминовой А.М., Бадьковой Е.А. внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Аминова Алла Маратовна, аспирант, кафедра пропедевтики внутренних болезней, БГМУ Минздрава России, Уфа, <http://orcid.org/0000-0002-1180-1335>.

E-mail: amineva03@yandex.ru.

Лакман Ирина Александровна, канд. техн. наук, заведующий лабораторией исследования социально-экономических проблем регионов, УУНИТ, Уфа, <http://orcid.org/0000-0001-9876-9202>.

E-mail: Lackmania@mail.ru.

Бадькова Елена Альбертовна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней, БГМУ Минздрава России, Уфа, <http://orcid.org/0000-0002-8167-4271>.

E-mail: lnurova@mail.ru.

Шамуратов Мурат Нуриманович, лаборант-исследователь, управление научных исследований и разработок, УУНИТ, Уфа, <http://orcid.org/0009-0004-1194-2199>.

E-mail: shamuratov.murat@gmail.com.

Рахимова Розана Фанисовна, аспирант, кафедра пропедевтики внутренних болезней, БГМУ Минздрава России, Уфа, <http://orcid.org/0000-0002-2958-616X>.

E-mail: R.r-7@mail.ru.

Хисматуллина Зарема Римовна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии, БГМУ Минздрава России, Уфа, <http://orcid.org/0000-0001-8674-2803>.

E-mail: hZR07@mail.ru.

Мезенцева Анастасия Ильфатовна, старший преподаватель, кафедра биомедицинской инженерии, УУНИТ, Уфа, <http://orcid.org/0009-0001-0647-9265>.

E-mail: nastya.mezenceva@mail.ru.

Загидуллин Науфаль Шамилович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, БГМУ Минздрава России, Уфа, <http://orcid.org/0000-0003-2386-6707>.

E-mail: znaufal@mail.ru.

 **Аминова Алла Маратовна**, e-mail: amineva03@yandex.ru.

Information on author contributions

Lakman I.A. and Zagidullin N.Sh. proposed the concept of the study and developed its protocol.

Amineva A.M., Rakhimova R.F. formed a sample of patients and together with Lakman I.A., Shamuratov M.N., Mezenceva A.I. analyzed and interpreted the data.

Zagidullin N.Sh. with Badykova E.A., Khismatullina Z.R. and wrote the first version of the manuscript, together with Amineva A.M. and Badykova E.A., contributed to the revision of the original version of the manuscript.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Information about the authors

Alla M. Amineva, Graduate Student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Ufa, <http://orcid.org/0000-0002-1180-1335>.

E-mail: amineva03@yandex.ru.

Irina A. Lakman, Cand. Sci. (Tech.), Head of the Laboratory for the Study of Socio-Economic Problems of the Regions, Ufa University of Science and Technology, Ufa, <http://orcid.org/0000-0001-9876-9202>.

E-mail: Lackmania@mail.ru.

Elena A. Badykova, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Ufa, <http://orcid.org/0000-0002-8167-4271>.

E-mail: lnurova@mail.ru.

Murat N. Shamuratov, Research Assistant, Department of Scientific Research and Development, Ufa University of Science and Technology, Ufa, <http://orcid.org/0009-0004-1194-2199>.

E-mail: shamuratov.murat@gmail.com.

Rozana F. Rakhimova, Graduate Student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Ufa, <http://orcid.org/0000-0002-2958-616X>.

E-mail: R.r-7@mail.ru.

Zarema R. Khismatullina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology with courses in Dermatovenereology and Cosmetology, Bashkir State Medical University, Ufa, <http://orcid.org/0000-0001-8674-2803>.

E-mail: hZR07@mail.ru.

Anastasia I. Mezenceva, Senior Lecturer, Department of Biomedical Engineering, Ufa University of Science and Technology, Ufa, <http://orcid.org/0009-0001-0647-9265>.

E-mail: nastya.mezenceva@mail.ru.

Naufal Sh. Zagidullin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Cardiology; Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Ufa, <http://orcid.org/0000-0003-2386-6707>.

E-mail: znaufal@mail.ru.

 **Alla M. Amineva**, e-mail: amineva03@yandex.ru.

Поступила 30.01.2024;
рецензия получена 18.03.2024 (18.10.2024);
принята к публикации 20.11.2024.

Received 30.01.2024;
review received 18.03.2024 (18.10.2024);
accepted for publication 20.11.2024.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-120-126>
УДК 616.728.2/.3-089-77-071-047.36

Особенности терапевтического мониторинга после планового эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов в условиях реальной клинической практики: одноцентровое проспективное когортное исследование

Е.А. Окишева, О.Ю. Трушина, М.Д. Мадоян, С.Е. Фиданян, Е.С. Пятигорец, С.А. Сорокина, Д.А. Зотова, М.П. Елизаров, А.В. Лычагин, В.В. Фомин

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России), 119435, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Аннотация

Введение. Состояние пациентов после ортопедических операций требует терапевтического мониторинга с коррекцией сопутствующей терапии.

Цель: изучить динамику общего состояния пациентов после планового тотального эндопротезирования коленного сустава (ТЭКС) и планового тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТЭТС) с помощью активного терапевтического мониторинга для оптимизации тактики ведения.

Материал и методы. Проведено проспективное когортное одноцентровое исследование, включавшее 782 пациента, у которых собирали подробный анамнез, информацию о сопутствующих заболеваниях и медикаментозной терапии. Оценивали выраженность болевого синдрома по десятибалльной шкале до операции, а затем через 1, 3 и 6 мес. после эндопротезирования.

Результаты. В исследование были включены 271 мужчина (34,7%) и 511 женщин (65,3%). 595 участников (76,1%) страдали артериальной гипертензией (АГ) (АГ 1-й степени – 71 пациент, АГ 2-й степени – 252 пациента, АГ 3-й степени – 272 пациента). Через 1 мес. после операции у 18 пациентов (2,3%) отмечалась нестабильность цифр артериального давления (АД). У 43 пациентов (5,5%) наблюдалось стойкое снижение АД, потребовавшее снижения доз антигипертензивных препаратов. До операции 604 пациента (77,2%) принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Через 1 мес. регистрировалось статистически значимое ($p < 0,0001$) снижение частоты приема НПВП, продолжили прием только 332 пациента (42,4%). Через 1, 3 и 6 мес. после операции у 17, 27 и 44 пациентов соответственно отмечалось усиление выраженности болей в суставах непрооперированной конечности с увеличением потребности в НПВП. Около половины участников этой подгруппы также сообщили об увеличении числа эпизодов повышения АД. В послеоперационном периоде корреляционный анализ выявил статистически значимую связь между АД и выраженностью боли ($r = 0,731$; $p < 0,0001$) и частотой приема НПВП ($r = 0,681$; $p = 0,01$), а также между активностью пациента и выраженностью боли в непрооперированной конечности ($r = 0,782$; $p < 0,0001$).

Заключение. Пациенты, которым выполняется плановое ТЭКС или ТЭТС, характеризуются высокой частотой встречаемости АГ и часто принимают НПВП. В послеоперационном периоде обнаружена статистически значимая взаимосвязь выраженности боли и приема НПВП с уровнем АД, а также активности пациентов и обострения остеоартрита суставов непрооперированной ноги. Данная тенденция требует продолжения терапевтического мониторинга в послеоперационном периоде продолжительностью от 3 до 6 мес. с целью своевременной коррекции терапии.

Ключевые слова:

артериальная гипертензия; антигипертензивная терапия; боль; нестероидные противовоспалительные препараты; тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава; тотальное эндопротезирование коленного сустава; коморбидность; остеоартрит; активность.

Финансирование:

исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.

Окишева Елена Андреевна, e-mail: e.okisheva@gmail.com.

Соответствие принципам этики:	исследование одобрено на заседании этического комитета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) № 11-23 от 15.06.2023 г.
Для цитирования:	Окишева Е.А., Трушина О.Ю., Мадоян М.Д., Фиданян С.Е., Пятигорец Е.С., Сорокина С.А., Зотова Д.А., Елизаров М.П., Лычагин А.В., Фомин В.В. Особенности терапевтического мониторинга после планового эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов в условиях реальной клинической практики: одноцентровое проспективное когортное исследование. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(1):120–126 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-120-126 .

Real-world therapeutic monitoring after elective total knee and hip arthroplasty: single-center prospective cohort study

Elena A. Okisheva, Olga Iu. Trushina, Maria D. Madoyan, Svetlana E. Fidanyan, Evgenia S. Pyatigorets, Svetlana A. Sorokina, Daria A. Zotova, Mikhail P. Elizarov, Alexey V. Lychagin, Viktor V. Fomin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
2-4, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russian Federation

Abstract

Background. The condition of patients after orthopedic surgery requires therapeutic monitoring with correction of concomitant therapy.

Aim: To study changes of the general condition of patients after elective total knee arthroplasty (TKA) and elective total hip arthroplasty (THA) over time through active therapeutic monitoring to optimize management.

Materials and Methods. This prospective cohort single-center study included 782 patients with detailed medical history, information about concomitant diseases and drug therapy. The severity of pain was assessed on a 10-point scale before surgery and then 1 and 3 months after arthroplasty.

Results. The study population included 271 males (34.7%) and 511 females (65.3%). 595 subjects (76.1%) had hypertension (grade 1 – 71 patients, grade 2 – 252 patients, grade 3 – 272 patients). At 1 month after surgery, 18 patients (2.3%) reported instable blood pressure (BP), 43 patients (5.5%) reported a persistent BP decrease requiring a reduction of antihypertensive drugs doses. Before surgery 604 patients (77.2%) were taking non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs); at 1 month a significant ($p < 0.0001$) decrease in the frequency of NSAIDs was noted – only 332 patients (42.4%) continued taking NSAIDs. At 1, 3 and 6 months after surgery, 17, 27 and 44 patients, respectively, reported an increase of pain severity in the joints of the intact extremity with an increase in the need for NSAIDs; about half of this subgroup also reported an increase in the number of episodes of elevated BP. Correlation analysis after surgery revealed a significant relationship between BP and the pain severity ($r = 0.731$, $p < 0.0001$) and the frequency of taking NSAIDs ($r = 0.681$, $p = 0.01$), as well as the patient's activity and the severity of pain in the non-operated extremity ($r = 0.782$, $p < 0.0001$).

Conclusion. Patients undergoing elective TKA or THA have a high incidence of hypertension and often take NSAIDs. In the postoperative period, a statistically significant relationship between the severity of pain and NSAIDs use with BP levels, as well as a statistically significant relationship between activity and exacerbation of osteoarthritis of the joints of the non-operated extremity was found. This trend requires continued therapeutic monitoring in the postoperative period from 3 to 6 months for appropriate therapy correction.

Keywords:	hypertension; antihypertensive therapy; pain; non-steroidal anti-inflammatory drugs; total hip arthroplasty; total knee arthroplasty; comorbidity; osteoarthritis; activity.
Funding:	the study carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
Compliance with ethical standards:	the study was approved by the Ethics Committee of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (protocol No. 11-23 from 15.06.2023).

For citation:

Okisheva E.A., Trushina O.Iu., Madoyan M.D., Fidanyan S.E., Pyatigorets E.S., Sorokina S.A., Zotova D.A., Elizarov M.P., Lychagin A.V., Fomin V.V. Real-world therapeutic monitoring after elective total knee and hip arthroplasty: single-center prospective cohort study. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(1):120–126 <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-120-126>.

Введение

Остеоартрит (ОА) – распространенное заболевание, которым страдают около 240 млн человек в мире. При ОА поражаются все структуры сустава, происходит дегенерация суставного хряща, разрушение субхондральной кости, развитие синовита и т. д. ОА – основная причина хронической боли, нетрудоспособности и снижения качества жизни у пожилых людей. В настоящее время способа излечения ОА не существует, и на поздних стадиях пациентам приходится ждать хирургической замены поврежденного сустава. Более того, показано, что у пациентов с ОА повышается риск сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин [1, 2].

Пациенты с ОА – это в основном пожилые люди с различными сопутствующими заболеваниями, в том числе с артериальной гипертензией (АГ), ожирением, атеросклерозом и т. д., что привело к появлению гипотезы о «метаболическом фенотипе ОА». Было высказано предположение, что ожирение, дислипидемия, нарушение гликемии натощак и АГ способствуют прогрессированию ОА [3]. В свою очередь ОА рассматривается как независимый «метаболический» фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В ряде исследований продемонстрирована положительная взаимосвязь между наличием ОА, метаболическим синдромом и ССЗ [4, 5]. Кроме того, для облегчения болевого синдрома при ОА пациенты регулярно принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые также характеризуются негативным влиянием на ССЗ [6].

Цель исследования: изучить динамику общего состояния пациентов после планового тотального эндопротезирования коленного сустава (ТЭКС) и планового тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТЭТС) с помощью активного терапевтического мониторинга в условиях реальной клинической практики для оптимизации тактики ведения в пери- и послеоперационном периоде.

Материал и методы

В данное проспективное одноцентровое когортное исследование были включены 782 пациента, которым в период с 1 декабря 2022 по 1 декабря 2023 гг. было выполнено плановое ТЭКС или ТЭТС в Клинике травматологии, ортопедии и патологии суставов Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Все пациенты проходили стандартное предоперационное обследование. Кроме того, мы дополнительно собирали подробный медицинский анамнез, сведения о перенесенных и сопутствующих заболеваниях и получаемой медикаментозной терапии, измеряли АД и просили оценить выраженность болевого синдрома по десятибалльной шкале, где 0 – боль полностью отсутствует, а 10 – самая сильная боль, какую только можно представить. Пациенты оценивали свой уровень активности также по десятибалльной шкале, где 0 – «совсем не могу ходить», а 10 – «могу ходить весь день без ограничений». Подробные характеристики пациентов приведены в таблице.

В рамках проспективного наблюдения со всеми пациентами связывались по телефону через 1, 3 и 6 мес. с момента проведения ТЭКС или ТЭТС, собирали сведе-

ния о состоянии здоровья, выраженности болевого синдрома, результатах самоконтроля АД и уровня гликемии (для пациентов с нарушениями контроля глюкозы), медикаментозной терапии, любых нежелательных явлениях, соблюдении рекомендаций по реабилитации и уровне активности.

Статистическая обработка данных

Все расчеты выполняли с использованием программного обеспечения MS Excel и IBM SPSS STATISTICS, версия 26. Количественные показатели представлены средним значением (M) и стандартным отклонением (SD), $M \pm SD$; порядковые – медианой (Me) и межквартильным промежутком [$Q1$; $Q3$], категориальные – абсолютными (n) и относительными (в %) частотами. Статистическую значимость различий бинарных показателей на этапах наблюдения определяли с помощью критерия Мак-Нимара. Корреляции количественных и порядковых показателей оценивали с помощью коэффициентов корреляции Спирмена и Кендалла. Для попарного сравнения количественных показателей в разные моменты времени использовали критерий Уилкоксона. Порог статистической значимости был определен на уровне $p = 0,05$.

Результаты

В рамках предоперационного обследования было выявлено, что большинство пациентов имели различные сопутствующие ССЗ и факторы риска (АГ, избыточная масса тела, признаки атеросклероза, нарушения гликемического обмена (см. табл.). Медиана тяжести болевого синдрома, согласно самостоятельной оценке пациентами по десятибалльной шкале, составила 8 баллов [7; 9]. В связи с этим большинство пациентов принимали НПВП (треть из них ежедневно), а физическая активность была существенно ограничена (4 [3, 5] балла по десятибалльной шкале) из-за боли и нарушения функции крупных суставов нижних конечностей.

При корреляционном анализе обнаружена статистически значимая взаимосвязь между степенью АГ в дооперационном периоде и выраженностью боли ($r = 0,742$; $p < 0,0001$); но не между АГ и приемом НПВП ($r = 0,634$; $p = 0,04$).

Через 1 мес. после операции нам удалось связаться со всеми пациентами, и популяция для оценки безопасности и эффективности в этот момент времени составляла $n = 782$. В дальнейшем 10 пациентов выбыли из исследования в связи с отзывом согласия или были потеряны для наблюдения, в результате 3 мес. наблюдения завершили 772 пациента. В период с 3 до 6 мес. у 26 пациентов было выполнено ТЭКС или ТЭТС на второй ноге со сбросом периода наблюдения; 421 пациент из общей популяции завершил 6 мес. периода наблюдения.

При опросе через 1 мес. после операции 18 пациентов (2,3%) сообщили о нестабильности цифр АД, 43 пациента (5,5%) – о стойком снижении АД, потребовавшем уменьшения доз антигипертензивных препаратов (из них 19 пациентов до операции имели АГ 1-й степени, 24 пациента – АГ 2-й степени). Через 3 мес. у 16 пациентов сохранялся нормальный уровень АД, в связи с чем они

Таблица. Характеристики исследуемой популяции пациентов ($n = 782$)Table. Characteristics of the study population ($n = 782$)

Характеристика	Значение
Пол (мужской / женский), n (%)	271/511 (34,7 / 65,3)
Тип эндопротезирования:	
- тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, n (%)	332 (42,5)
- тотальное эндопротезирование коленного сустава, n (%)	450 (57,5)
Возраст, лет	64,9 ± 10,4
Индекс массы тела, кг/м ²	30,9 ± 5,2
Индекс массы тела > 25 кг/м ² , n (%)	739 (94,5)
Курение, n (%)	83 (10,6)
Артериальная гипертензия, n (%)	289 (77,3)
- 1-й степени	71 (9,1)
- 2-й степени	252 (32,2)
- 3-й степени	272 (34,8)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	30 (3,8)
Нарушения контроля гликемии, n (%)	155 (19,8)
- Сахарный диабет 1-го типа	1 (0,1)
- Сахарный диабет 2-го типа	138 (17,6)
- Нарушение толерантности к глюкозе	16 (2,0)
Выраженность боли до операции, баллы	8 [7, 9]
Прием НПВП до операции, n (%)	
Ежедневно	267 (34,1)
Через день	246 (31,5)
Один раз в неделю и реже	91 (11,6)
Активность до операции, баллы	4 [3, 5]

Примечание: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

прекратили прием антигипертензивных препаратов (самостоятельно или по назначению врача). Прием НПВП продолжали только 332 пациента со статистически значимым ($p < 0,0001$) снижением частоты использования этих препаратов. Через 1, 3 и 6 мес. после эндопротезирования 17, 27 и 44 пациента соответственно отметили нарастание болевого синдрома в суставах второй ноги (рис. 1) на фоне увеличения активности (рис. 2), что привело к увеличению потребности в НПВП. Около половины (46,7%) участников в данной подгруппе также сообщили об увеличении числа эпизодов повышения АД, что потребовало повторной коррекции антигипертензивной терапии с повышением дозы назначенных препаратов и / или с добавлением новых классов антигипертензивных препаратов (88,7% пациентов в данной подгруппе получали 3 или больше антигипертензивных препаратов). Все эти пациенты имели ОА суставов второй конечности до операции, у 26 из них в течение срока исследования было выполнено эндопротезирование второго сустава. При корреляционном анализе обнаружена статистически значимая взаимосвязь между АД и выраженностью боли ($r = 0,731$; $p < 0,0001$) и частотой приема НПВП ($r = 0,681$; $p = 0,01$), а также между активностью пациента и выраженностью боли в непрооперированной конечности ($r = 0,782$; $p < 0,0001$). Данная подгруппа пациентов исходно характеризовалась более выраженным болевым синдромом (8 [7; 9] баллов) и большей потребностью в НПВП (ежедневно или несколько раз в день).

Кроме того, большинство пациентов с нарушениями гликемического обмена при опросах сообщили об улучшении контроля гликемии, согласно данным самостоятельного мониторинга. Однако статистическая обработка этих данных невозможна в связи с различными способами измерения уровня глюкозы в крови до операции (в венозной крови) и в домашних условиях (оценка с помощью глюкометра), а также из-за того, что многие пациенты не

вели гликемический дневник и не могли назвать точные показания глюкометра.

Обсуждение

Негативное влияние НПВП на ССЗ и АГ подробно изучено [7]. Известно, что данный класс препаратов способен вносить весомый вклад в повышение АД и усиление болевого синдрома у пациентов с ОА, а также ухудшать эффективность антигипертензивных препаратов [8]. У наших пациентов наблюдалось статистически значимое уменьшение выраженности боли и потребности в НПВП в раннем послеоперационном периоде, а также достоверная корреляция уменьшения тяжести болевого синдрома и приема НПВП со снижением АД, что подробно обсуждалось в предыдущей публикации [9]. Мы отмечали, что часть пациентов с полным отсутствием боли в области эндопротезированного сустава продолжали принимать НПВП в связи с ОА других крупных суставов. При этом выраженность боли в послеоперационном периоде сначала снижалась из-за общего ограничения нагрузки (ходьба на костылях в течение 6–8 нед.), но затем возрастала, так как в связи с необходимостью разгрузки оперированной конечности основной вес тела приходился на вторую ногу. В результате происходило ухудшение уже имеющегося ОА в суставах второй конечности.

Среди завершивших 6 мес. наблюдения участников у 26 пациентов было выполнено ТЭКС или ТЭТС на второй ноге в связи с обострением артрита. Эти пациенты отметили, что не смогли перейти на ходьбу с опорой на трость из-за усиления боли в крупных суставах второй конечности и продолжали использовать костыли вплоть до второго эндопротезирования.

Подобное ограничение активности затрудняет борьбу с избыточной массой тела, которая повышает нагрузку на крупные суставы, способствуя их повреждению. Этот же фактор риска связан с метаболическими изменениями в

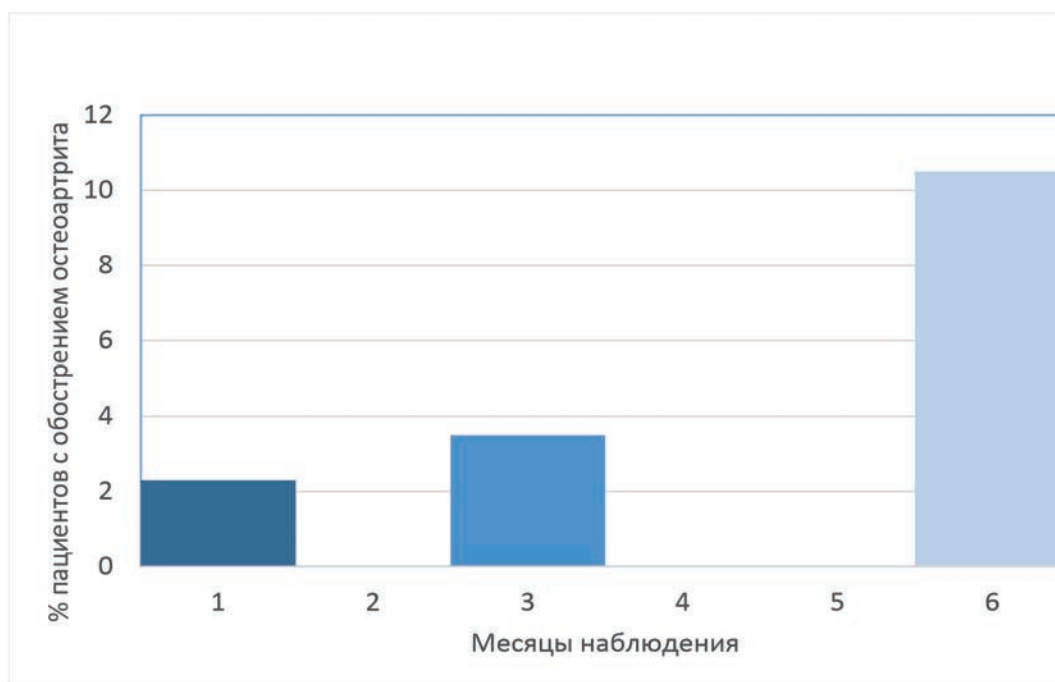


Рис. 1. Частота обострения остеоартрита суставов непрооперированной ноги в течение периода наблюдения ($n = 782$ для 1 мес., $n = 772$ для 3 мес., $n = 421$ для 6 мес.)
Fig. 1. Frequency of exacerbation of osteoarthritis of the joints of the non-operated leg during the follow-up ($n = 782$ for 1 month, $n = 772$ for 3 months, $n = 421$ for 6 months)

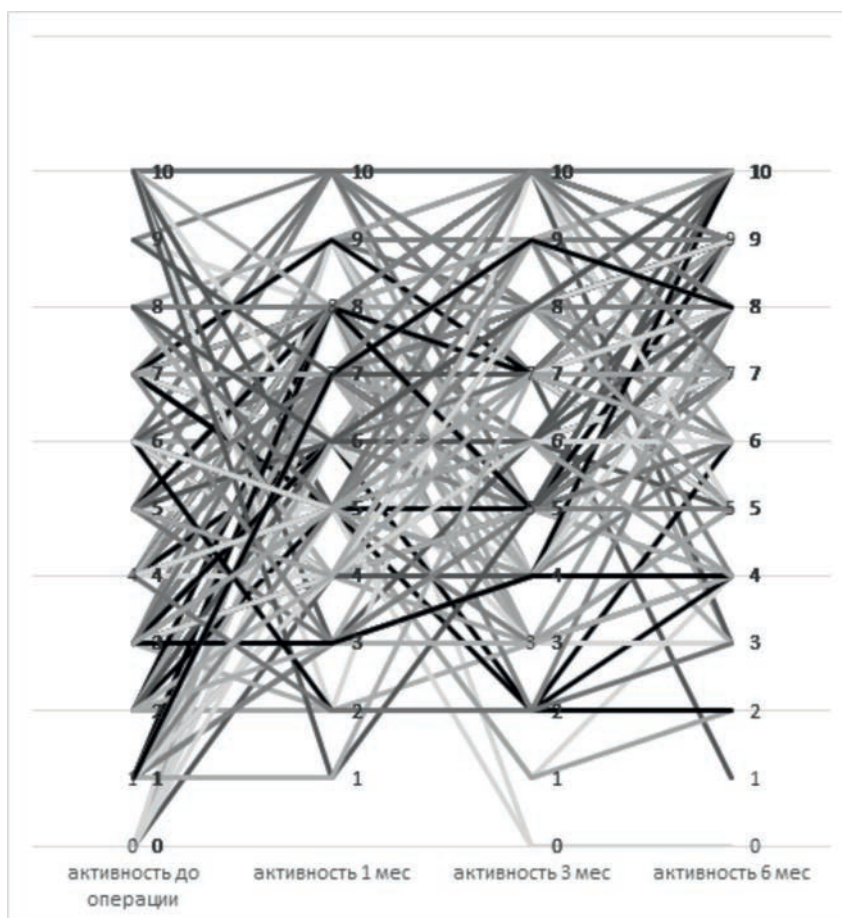


Рис. 2. Активность пациентов, по данным самооценки, до операции, через 1 мес. ($n = 782$), через 3 мес. ($n = 772$) и через 6 мес. ($n = 421$) после эндопротезирования
Fig. 2. Patient activity according to self-assessment before surgery, 1 month ($n = 782$), 3 months ($n = 772$), and 6 months ($n = 421$) after arthroplasty

жировой ткани поперечно-полосатых мышц, вызванными взаимодействием между инсулинорезистентностью и системным воспалением, которые приводят к повышенной утомляемости и мышечной слабости, вызывая дисбаланс между механизмами повреждения и восстановления и способствуя прогрессированию ОА [10, 11].

Продолжение наблюдения за пациентами показало, что у пациентов с полиартритом после первоначального уменьшения боли и потребности в НПВП в течение 1–3 мес. после операции по мере возрастания активности и ухудшения ОА в суставах второй ноги наблюдалось повторное усиление болевого синдрома и возобновление приема НПВП. Около половины участников в данной субпопуляции отметили увеличение числа эпизодов повышения АД, и это потребовало новой коррекции антигипертензивной терапии с повышением дозы назначенных препаратов и / или с добавлением приема антигипертензивных препаратов новых классов.

Таким образом, тактика ведения пациентов с ОА, которым выполняется эндопротезирование, должна включать не только профилактику тромбоэмболических осложнений и предотвращение кровотечений в послеоперационном периоде [12], но и длительный (до 6 мес.) терапевтический мониторинг с оценкой выраженности болевого синдрома во всех суставах, уровня активности, потребности в НПВП и результатов ежедневного измерения АД в послеоперационном периоде с соответствующей коррекцией антигипертензивной терапии¹.

Литература / References

1. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9–21. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>
2. Kendzerska T., Jüni P., King L.K., Croxford R., Stanaitis I., Hawker G.A. The longitudinal relationship between hand, hip and knee osteoarthritis and cardiovascular events: a population-based cohort study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(11):1771–1780. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.07.024>
3. Zhuo Q., Yang W., Chen J., Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2012;8(12):729–737. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.135>
4. Liu S.-H., Waring M.E., Eaton C.B., Lapane K.L., Association of objectively measured physical activity and metabolic syndrome among US adults with osteoarthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2015;67(10):1371–1378. <https://doi.org/10.1002/acr.22587>
5. Yoshimura N., Muraki S., Oka H., Tanaka S., Kawaguchi H., Nakamura K. et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(11):1217–1226. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.06.006>
6. Каратеев А.Е. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы. *Современная ревматология*. 2018;12(2):64–72. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-64-72>
Karateev A.E. Destabilized hypertension as a complication of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of the problem. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):64–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-64-72>
7. Nissen S.E., Yeomans N.D., Solomon D.H., Lüscher T.F., Libby P., Husni M.E. et al.; PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular safe-

Ограничения

Надежность результатов данного исследования ограничена небольшим размером выборки пациентов из одной клиники, использованием телефонных контактов для получения информации, самооценкой пациентами выраженности боли и активности.

К достоинствам исследования следует отнести обследование сплошной популяции пациентов из различных регионов Российской Федерации, которым выполняется ТЭКС и ТЭТС, проспективный дизайн исследования, а также выбор в качестве исследовательского центра университетской клиники с большим опытом проведения эндопротезирования.

Заключение

Популяция пациентов, которым выполняется плановое ТЭКС или ТЭТС в реальной клинической практике, характеризуется высокой частотой встречаемости АГ и других сопутствующих заболеваний, а также высоким бременем НПВП. В послеоперационном периоде наблюдается статистически значимая прямая взаимосвязь выраженности боли и приема НПВП с повышением уровня АД, а также статистически значимая взаимосвязь активности пациентов и обострения ОА суставов непрооперированной ноги, что приводит к увеличению потребности в НПВП. Обнаруженная динамика требует продолжения терапевтического мониторинга в послеоперационном периоде продолжительностью от 3 до 6 мес. с целью своевременной коррекции терапии, особенно в субпопуляции пациентов с поражением суставов обеих конечностей.

- ty of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N. Engl. J. Med*. 2016;375(26):2519–2529. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611593>
8. Муратов К.М., Ших Е.В., Лалидус Н.И., Сизова Ж.М. Артериальная гипертензия и нестероидные противовоспалительные препараты: тактика ведения пациентов с учетом взаимодействия лекарственных средств. *Медицинский Совет*. 2021;(4):258–264. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-258-264>
Muratov K.M., Shikh E.V., Lapidus N.I., Sizova Zh.M. Arterial hypertension and non-steroidal anti-inflammatory drugs: patient management tactics taking into account drug interactions. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(4):258–264. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-258-264>
9. Окишева Е.А., Миронова О.Ю., Бердышева М.В., Пятигорец Е.С., Кривова Н.П., Курносорова А.А. и др. Влияние выраженности болевого синдрома и приема нестероидных противовоспалительных препаратов на артериальное давление при плановом эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей. *Терапевтический архив*. 2023;95(9):751–756. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.09.202373>
Okisheva E.A., Mironova O.Iu., Berdysheva M.V., Pyatigorets E.S., Krivova N.P., Kurnosova A.A. et al. Relationship between the pain severity, use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and blood pressure in elective large joint arthroplasty of the lower extremities. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2023;95(9):751–756. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.09.202373>
10. Komaat P.R., Sharma R., van der Geest R.J., Lamb H.J., Kloppenburg M., Hellio le Graverand M.P. et al. Positive association between increased popliteal artery vessel wall thickness and generalized osteoarthritis: is OA also part of the metabolic syndrome? *Skeletal Radiol*. 2009;38(12):1147–1151. <https://doi.org/10.1007/s00256-009-0741-7>
11. Zhang Y.M., Wang J., Liu X.G. Association between hypertension and risk of knee osteoarthritis: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(32):e7584. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007584>
12. Ashkenazi I., Schermann H., Gold A., Gurel R., Chechik O., Warschawski Y. et al. Is continuation of anti-platelet treatment safe for elective total hip arthroplasty patients? *Arch. Orthop. Trauma Surg*. 2020;140:2101–2107. <https://doi.org/10.1007/s00402-020-03629-7>

¹ См. Рекомендации ESC 2022 г.: ESC Scientific Document Group, 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC). *Eur. Heart J*. 2022;43(39):3826–3924. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>

Информация о вкладе авторов

Окишева Е.А., Лычагин А.В. – сбор и анализ данных, написание текста, подготовка иллюстраций.

Трушина О.Ю., Фомин В.В. – анализ данных, написание текста.

Мадоян М.Д. – сбор и анализ данных, написание текста.

Фиданян С.Е., Пятигорец Е.С., Сорокина С.А., Зотова Д.А.,

Елизаров М.П. – сбор и анализ данных.

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Окишева Елена Андреевна, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-2977-7203>.

E-mail: e.okisheva@gmail.com.

Трушина Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии № 1, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-5820-1759>.

E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru.

Мадоян Мария Давидовна, студент, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-0167-5785>.

E-mail: mariamadoyan@yandex.ru.

Фиданян Светлана Егиевна, студент, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-9592-3542>.

E-mail: ana.fid.ff@gmail.com.

Пятигорец Евгения Сергеевна, студент, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-2296-3900>.

E-mail: zyznyaya@gmail.com.

Сорокина Светлана Андреевна, студент, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <http://orcid.org/0009-0002-9575-6646>.

E-mail: swetlanasorokina2013@yandex.ru.

Зотова Дарья Алексеевна, студент, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <http://orcid.org/0009-0005-8239-2726>.

E-mail: zotova_d_a@student.sechenov.ru.

Елизаров Михаил Павлович, врач травматолог-ортопед, Клиника травматологии, ортопедии и патологии суставов, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-4811-5718>.

E-mail: elizarov_m_p@staff.sechenov.ru.

Лычагин Алексей Владимирович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии катастроф Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-2202-8149>.

E-mail: lychagin_a_v@staff.sechenov.ru.

Фомин Виктор Викторович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, проректор по инновационной и клинической деятельности, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-2682-4417>.

E-mail: fomin_v_v@staff.sechenov.ru.

✉ **Окишева Елена Андреевна**, e-mail: e.okisheva@gmail.com.

Поступила 11.03.2024;
рецензия получена 16.09.2024;
принята к публикации 04.12.2024.

Information on author contributions

Okisheva E.A., Lychagin A.V. – data collection and analysis, text writing, illustration preparation.

Trushina O.Iu., Fomin V.V. – data analysis, text writing.

Madoyan M.D. – data collection and analysis, text writing.

Fidanyan S.E., Pyatigorets E.S., Sorokina S.A., Zotova D.A., Elizarov M.P. – data collection and analysis.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Information about the authors

Elena A. Okisheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chair of Faculty Therapy No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-2977-7203>.

E-mail: e.okisheva@gmail.com.

Olga Iu. Trushiina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of Faculty Therapy No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-5820-1759>.

E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru.

Maria D. Madoyan, Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-0167-5785>.

E-mail: mariamadoyan@yandex.ru.

Svetlana E. Fidanyan, Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-9592-3542>.

E-mail: ana.fid.ff@gmail.com.

Evgenia S. Pyatigorets, Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-2296-3900>.

E-mail: zyznyaya@gmail.com.

Svetlana A. Sorokina, Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <http://orcid.org/0009-0002-9575-6646>.

E-mail: swetlanasorokina2013@yandex.ru.

Daria A. Zotova, Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <http://orcid.org/0009-0005-8239-2726>.

E-mail: zotova_d_a@student.sechenov.ru.

Mikhail P. Elizarov, Orthopaedic Surgeon, Traumatology, Orthopedics and Joint Pathology Clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-4811-5718>.

E-mail: elizarov_m_p@staff.sechenov.ru.

Alexey V. Lychagin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Traumatology, Orthopedics and Disaster Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-2202-8149>.

E-mail: lychagin_a_v@staff.sechenov.ru.

Viktor V. Fomin, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of RAS, Professor, Vice-Rector for Innovation and Clinical Activities, Head of the Chair of Faculty Therapy No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-2682-4417>.

E-mail: fomin_v_v@staff.sechenov.ru.

✉ **Elena A. Okisheva**, e-mail: e.okisheva@gmail.com.

Received 11.03.2024;
review received 16.09.2024;
accepted for publication 04.12.2024.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2414>
УДК 616.12-008.331.1:615.015.4:615.036-047.76

Ретроспективный анализ нефармакологических факторов, ассоциированных с неэффективным контролем артериальной гипертензии в клинической выборке

Б.А. Аскетова, Е.В. Маздорова, С.Г. Шахматов, Ю.В. Щепина, А.Н. Рябиков

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН» (НИИТПМ – филиал ИЦИГ СО РАН), 630089, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Аннотация

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и влечет за собой увеличение преждевременной смертности. Около половины пациентов с АГ не достигают целевых значений артериального давления (АД).

Цель: оценить частоту недостижения целевого уровня АД и определить ассоциированные нефармакологические факторы неэффективного контроля АД в клинической выборке пациентов с АГ.

Материал и методы. Обследована последовательная клиническая выборка пациентов в возрасте 19–84 лет ($n = 105$) с установленным диагнозом АГ, получающих антигипертензивную терапию (АГТ). Проанализированы клинические данные в группах с эффективным (ЭКАГ, $n = 29$) и неэффективным контролем АГ (НКАГ, $n = 76$) на период поступления в стационар.

Результаты. В сплошной выборке доля пациентов с НКАГ (72%) была выше по сравнению с группой с ЭКАГ (28%). Группы не различались по возрасту, антропометрии, менопаузальному статусу женщин, длительности АГ, но с нарастанием степени АГ увеличивалась доля пациентов с НКАГ. В группе с ЭКАГ было больше женщин, в группе с НКАГ – равные доли мужчин и женщин. В группе с НКАГ зарегистрированы более высокие показатели холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), частоты хронической сердечной недостаточности (ХСН) и единичных атеросклеротических бляшек (АСБ) сонных и других периферических артерий. В группе с ЭКАГ отмечены более высокие средние уровни глюкозы плазмы, гликированного гемоглобина (HbA1c). Здесь была выше доля курящих, чаще встречались сахарный диабет 2-го типа и множественные АСБ. АГТ (дозы, режим, комбинации) была более адекватной в группе с ЭКАГ. Комбинированную терапию принимали около половины пациентов.

Заключение. В клинической выборке одна треть пациентов с АГ, принимающих АГТ, контролировали АД до целевого уровня при поступлении в стационар. Неэффективный контроль АД ассоциировался с мужским полом, более высоким уровнем ХС-ЛПВП, высокой степенью АГ, единичными АСБ и ХСН. В группе с ЭКАГ чаще регистрировалось курение, а также коморбидность с сахарным диабетом 2-го типа, множественные АСБ, более высокие уровни глюкозы и HbA1c.

Ключевые слова:	артериальная гипертензия; контроль артериальной гипертензии; антигипертензивная терапия; клиническая выборка; нефармакологические факторы; ассоциированные с неэффективностью антигипертензивной терапии.
Финансирование:	исследование является частью проекта; поддержанного РНФ (№ 24-15-00433).
Соответствие принципам этики:	исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦИГ СО РАН (протокол № 33 от 20.06.2024 г.). Все участники, включенные в исследование, предварительно подписали информированное согласие.
Для цитирования:	Аскетова Б.А., Маздорова Е.В., Шахматов С.Г., Щепина Ю.В., Рябиков А.Н. Ретроспективный анализ нефармакологических факторов, ассоциированных с неэффективным контролем артериальной гипертензии в клинической выборке. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(1):127–135. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2414 .

Маздорова Екатерина Викторовна, e-mail: mazdorova@mail.ru.

Retrospective analysis of non-pharmacological factors associated with ineffective control of arterial hypertension in a clinical sample

Bermet A. Asketova, Ekaterina V. Mazdorova, Sergej G. Shakhmatov,
Yulia V. Shchepina, Andrey N. Ryabikov

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (IIPM – Branch of IC&G SB RAS)
175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

Abstract

Introduction. Arterial hypertension (HT) is the most common risk factor of cardiovascular diseases and leads to increased premature mortality. About half of HT patients do not reach the target values of blood pressure (BP).

Aim: To assess the frequency of failure to achieve the target BP level and to identify non-pharmacological factors associated with inefficient BP control in a clinical sample of patients with hypertension.

Material and Methods. A sequential clinical sample of patients ($n = 105$, 19–84 years old) with an established diagnosis of HT receiving antihypertensive therapy (AHT), was examined. Clinical data were analyzed in groups with efficient (EHT, $n = 29$) and inefficient control of hypertension (IHT, $n = 76$) by the time of admission to the hospital.

Results. In the entire sample, the proportion of IHT (72%) was higher compared to EHT (28%). The groups did not differ in age, anthropometry, menopausal status in women, and duration of HT, but with an increase in the degree of hypertension, the proportion of patients with NCAH increased. There were more women in EHT group, and there were equal proportions of men and women in IHT group. In the IHT group, we observed higher values of HDLC, more frequent chronic heart failure (CHF) and single atherosclerotic plaques (AP) of carotid and other peripheral arteries; in the EHT group, the average levels of plasma glucose, glycated hemoglobin, the proportion of smokers were higher, and type 2 diabetes and multiple AP were more common. The AHT (doses, regimen, combinations) was more adequate in the EHT group. About half of the patients received combination therapy.

Conclusion. In the clinical sample, one third of HT patients receiving AHT, had blood pressure controlled to target at hospital admission. Inefficient blood pressure control was associated with male gender, a higher level of HDLC, the high degree of HT, single AP and CHF. In the efficient control group, smoking, comorbidity with type 2 diabetes, multiple AP, higher glucose levels and HbA1c were more often noted.

Keywords:	arterial hypertension; hypertension control; antihypertensive therapy; clinics sample; nonpharmacological factors associated with inefficient hypertension control.
Funding:	the analysis represents a part of study supported by RSF (grant No. 24-15-00433).
Compliance with the principles of ethics:	the study was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study was approved by the Ethics Committee of Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk (protocol No. 33 from 20.06.2024). Informed consent was preliminary obtained from all study participants.
For citation:	Asketova B.A., Mazdorova E.V., Shakhmatov S.G., Shchepina Yulia V., Ryabikov A.N. Retrospective analysis of non-pharmacological factors associated with ineffective control of arterial hypertension in a clinical sample. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(1):127–135. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2414 .

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является самым частым фактором риска атеросклероз-зависимых сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь ишемической болезни сердца (ИБС) / инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ), приводящих к увеличению преждевременной смертности¹.

Несмотря на разнообразие эффективных гипотензивных препаратов и обновляемые клинические рекомендации по менеджменту АГ, около половины пациентов не достигают целевых значений артериального давления (АД)^{2, 3, 4} [1–3]. Если исключить погрешности в медикаментозной терапии, такие как недостаточные дозы, неадекватная комбинация препаратов или нарушение режима приема, на неэффективность контроля АД потенциально влияет целый ряд нефармакологических факторов, включая немодифицируемые (пол, возраст, генетические факторы) и модифицируемые факторы (стаж заболевания, ожирение, питание, поведенческие, социальные факторы). Идентификация нефармакологических детерминант контроля АГ представляет важный аспект для повышения эффективности лечения АГ в глобальном и персонализированном подходах. В эпидемиологических работах, в частности в серии исследований ЭССЕ, показаны факторы, связанные с неэффективным контролем АГ в общей популяции [1, 4–6]. Исследования в клинике преимущественно сфокусированы на определенных классах антигипертензивной терапии (АГТ) или вариантах АГ [7, 8], и данные для «сплошной» выборки гипертензивных лиц недостаточны. В то же время представляет интерес обобщенный портрет категории больных АГ, не достигающих целевых цифр АД на фоне АГТ.

Цель исследования: оценка частоты недостижения целевого уровня АД и определение ассоциированных нефармакологических факторов в клинической выборке пациентов с АГ.

Материал и методы

Дизайн исследования: серия случаев, ретроспективное исследование. Объект исследования: сплошная выборка пациентов на базе терапевтического стационара (клиника НИИТГПМ – филиала ИЦИГ СО РАН). В выборку вошли пациенты с установленным диагнозом АГ за 4 по-

следовательных месяца (январь–апрель 2023 г.), находящиеся на АГТ. Выборка формировалась ретроспективно; в анализ включены 105 человек (46,7 и 53,3% мужчин и женщин соответственно) в возрасте 19–84 лет. Выделены 2 группы пациентов: с неэффективным (НКАГ) и эффективным контролем АГ (ЭКАГ) на период поступления в стационар. Критерии включения: согласие на исследование, возраст 19–84 лет, подтвержденный диагноз АГ, прием АГТ не менее 3 мес., плановая госпитализация в терапевтическую клинику по поводу АГ и / или иных терапевтических заболеваний. Критерии исключения: возраст младше 19 или старше 85 лет, отсутствие подтвержденного диагноза АГ.

АД при поступлении измеряли трехкратно на правой руке (OMRON M 5-I), использовали среднее из трех измерений. АГ устанавливали по критериям ESC/ESH, 2018⁵ при уровнях офисного систолического (САД) или диастолического АД (ДАД) $\geq 140/90$ мм рт. ст. и / или приеме гипотензивных препаратов в течение 2 последних недель. Контроль АГ считали неэффективным на момент поступления при офисном САД ≥ 140 мм рт. ст. и / или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. на фоне приема АГТ, эффективным – при САД < 140 и ДАД < 90 мм рт. ст. на фоне приема АГТ. В группу с НКАГ вошли 76 человек, с ЭКАГ – 29 человек.

Оценку проводили на основе данных истории болезни пациента. Проанализированы медицинский анамнез сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваний: сахарный диабет, ИБС, ИМ, МИ или транзиторная ишемическая атака (МИ/ТИА), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая болезнь почек (ХБП), факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. В процессе госпитализации диагностику заболеваний проводили согласно рутинной врачебной практике с использованием современных российских и международных клинических рекомендаций (например, европейских клинических рекомендаций по АГ⁶; алгоритмов специализированной медпомощи больным сахарным диабетом [9], европейских клинических рекомендаций по сахарному диабету ESC/EASD, 2019; IDF, 2021; ADA Standards, 2021; по острой сердечной недостаточности и ХСН, ESC, 2023; клинических рекомендаций Российского кардиологического общества по АГ у взрослых, 2020⁷, по стабильной ИБС, 2020⁸; по ХСН, 2020⁹; клинических рекомендаций Ассоциации нефрологов по ХБП, 2021¹⁰ и др.).

¹ A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. World Health Organization (WHO). WHO/DCO/WHD, 2013 Apr 2. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/ (28.01.2025).

² Там же.

³ Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. DOI: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339).

⁴ Mancia G., Kreutz R., Brunström M., Burnier M., Grassie G., Januszewicz A. et al. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J. Hypertension.* 2023;41(12):1874–2071. DOI: [10.1097/HJH.0000000000003480](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480).

⁵ Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. DOI: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339).

⁶ Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. DOI: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339).

⁷ Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. DOI: [10.15829/1560-4071-2020-3-3786](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786).

⁸ Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076. DOI: [10.15829/1560-4071-2020-4076](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4076).

⁹ Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. DOI: [10.15829/1560-4071-2020-4083](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083).

¹⁰ Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. *Нефрология.* 2021;25(5):10–82. DOI: [10.24884/1561-6274-2021-25-5-10-82](https://doi.org/10.24884/1561-6274-2021-25-5-10-82).

Оценивали такие данные физикального осмотра и измерений, как антропометрия, частота сердечных сокращений (ЧСС), офисное АД, АД по данным суточного мониторирования, поражение органов-мишеней: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), поражение почек (ХБП ≥ 3), атеросклеротические изменения брахиоцефальных артерий (БЦА) и сосудов нижних конечностей, изменения глазного дна. Инструментальные параметры определяли по данным эхокардиографии, ультразвукового ангиосканирования БЦА (ультразвуковое исследование БЦА) и доступным ультразвуковым исследованиям других сосудов (нижних конечностей, брюшной аорты и ее ветвей по данным любых имеющихся у пациента выписок), электрокардиографии, по эхокардиографическому исследованию глазного дна, доступным исследованиям функции почек (общий анализ мочи, исследование суточной мочи, скорость клубочковой фильтрации, уровни мочевины, креатинина крови, микроальбуминурия и др., ультразвуковое исследование почек). Регистрировали электрокардиограмму в 12 отведениях (Cardiovit AT-2 Schiller AG), провели суточное мониторирование АД («Союз-ДМС»), эхокардиографию и ультразвуковое исследование БЦА (Vivid 95e, GE HealthCare, Norway). Эхокардиографические измерения проводили согласно рекомендациям ASE/ESC 2015. В анализ включали параметры массы миокарда (ММЛЖ) и индекс на площадь поверхности тела (ИММЛЖ), фракцию выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), размеры левого предсердия. Определяли наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) в экстракраниальных отделах каротидного бассейна (общая сонная артерия, бифуркация, внутренняя сонная артерия, наружная сонная артерия), согласно критериям Манхеймского консенсуса, 2011. В анализ включены два фенотипа – наличие АСБ и множественные АСБ; учитывали сведения об атеросклерозе других сосудов. Биохимические параметры измеряли на автоанализаторе KoneLab 300-I (Thermo Fisher Scientific Inc, USA): общий холестерин сыворотки крови (ОХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицериды, глюкоза крови и гликированный гемоглобин (HbA1c), скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурия и другие параметры по показаниям. Уровень ХС-ЛПНП рассчитывался по формуле Friedewald.

Формализовано оценены данные по приему АГТ (класс, препарат, суточная доза, комбинация, режим). Режим приема, дозы препаратов до госпитализации определяли, исходя из анамнеза заболевания со слов пациентов и имеющихся документальных данных прошлого лечения. Кодирование лекарственных средств осуществляли по Анатомо-терапевтическо-химической классификационной системе (АТХ/АТС).

Статистический анализ проведен в пакете SPSS v.23. Для количественных сравнений применяли тест Стьюдента (t-тест) для независимых выборок и дисперсионный анализ ANOVA (критерий F Фишера). Для количественных данных с нормальным распределением использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). При распределении, отличном от нормального, применяли непараметрические критерии Манна – Уитни. Частоту признака в группах сравнивали с помощью кросс-табуляции (критерий χ^2 Пирсона). Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительные характеристики в группах с эффективным и неэффективным контролем АД представлены в таблице 1.

В сплошной выборке пациентов с установленным диагнозом АД доля пациентов с НКАГ составляла 72,0%, с ЭКАГ – 28,0%. Группы с НКАГ и ЭКАГ существенно не различались по возрасту, показателям антропометрии, менопаузальному статусу у женщин. В группе с НКАГ были равные доли мужчин и женщин, среди пациентов с ЭКАГ преобладали женщины (62,1%). С нарастанием степени АД увеличивалась доля неэффективного контроля. По длительности анамнеза АД отличий между группами с НКАГ и ЭКАГ мы не обнаружили.

Средние показатели офисного САД и ДАД были выше в группе с НКАГ (151,6/93,8 и 128,0/81,1 мм рт. ст. для НКАГ и ЭКАГ соответственно). Средние показатели суточного мониторирования АД за 24 ч в группе с НКАГ были 117,3/75,2 мм рт. ст., среднее дневное САД/ДАД – 121,7/80,8, ночное – 107,7/67,3 мм рт. ст. АД 3-й степени присутствовала в 1,4 раза чаще среди пациентов с НКАГ (53,9/37,9%). В группе с НКАГ были несколько выше средние показатели ХС-ЛПВП ($p = 0,022$), другие липидные показатели достоверно не различались. Средние уровни глюкозы плазмы крови и HbA1c были выше в группе с ЭКАГ. Частота микроальбуминурии, средние значения ЧСС, ФВ ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки, ММЛЖ и ИММЛЖ в группах не различались. В группе с ЭКАГ, в отличие от пациентов с НКАГ, чаще встречались сопутствующие заболевания: в 2 раза чаще регистрировался сахарный диабет 2-го типа, а также множественные АСБ сонных артерий, в 2,7 раза чаще диагностировались множественные АСБ других периферических сосудов. В группе с НКАГ ХСН ≥ 1 -й стадии встречалась в 1,5 раза, единичные АСБ БЦА – в 1,4 раза, единичные АСБ других периферических сосудов – в 4,8 раза чаще (см. табл. 1, рис. 1). Частота поражения почек, гипертоническая ретинопатия (ГР), МИ/ТИА, ИБС, ИМ достоверно в группах не различались.

В числе гипотензивных средств участники принимали (в группах с НКАГ / ЭКАГ соответственно): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) 42,7/28,6%, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) – 45,3/64,3%, диуретики – 44,0/35,7%, блокаторы кальциевых каналов (БКК) – 38,7/46,4%, бета-адреноблокаторы (БАБ) – 36,0/64,3% ($p = 0,010$), препараты центрального действия – 5,3/0; комбинированную терапию (два и более АГП разного механизма действия) принимали 50,7/53,6% (см. табл. 1, рис. 2). Большинству пациентов также проводилась сопутствующая терапия 60,0/100% ($p < 0,001$).

По оценке адекватности АГТ (включая дозы препаратов, комбинации, режим приема) в группе с ЭКАГ частота адекватной АГТ была значительно выше, чем в группе с НКАГ (96,4 против 60,5%; $p < 0,001$). При этом дозы соответствовали рекомендованным в 100,0 и 72,0% ($p = 0,002$), регулярность приема гипотензивных препаратов – в 96,6 и 78,9% ($p = 0,029$) соответственно. Учитывая различие в частоте адекватной терапии в группах с НКАГ и ЭКАГ, мы дополнительно сравнили подгруппы с адекватной АГТ. Направление различий клинико-лабораторного профиля было аналогичным результатам

Таблица 1. Сравнительные характеристики групп пациентов с эффективным и неэффективным контролем артериальной гипертонии (сплошная выборка из пациентов терапевтического стационара, мужчины и женщины в возрасте 19–84 лет, $n = 105$)**Table 1.** Comparative characteristics of groups of patients with effective and ineffective hypertension control (an entire sample of patients from a therapeutic hospital, men and women, 19–84 years old, $n = 105$)

Показатели		n	Неэффективный контроль АГ	Эффективный контроль АГ	p
Обследовано, n (%)		105	76 (72,0)	29 (28,0)	–
Пол, муж./жен., n (%)		105	38 (50,0)/38 (50,0)	11 (37,9)/18 (62,1)	0,268
Возраст, лет, M (SD)		105	61,83 (12,4)	60,31 (10,42)	0,560
Рост, м, M (SD)		105	1,69 (0,1)	1,67 (0,08)	0,504
Вес, кг, M (SD)		105	85,93 (17,23)	87,45 (18,71)	0,695
ИМТ, кг/м ² , M (SD)		105	30,16 (5,28)	30,81 (5,92)	0,585
САД при поступлении, мм рт. ст., M (SD)		105	151,64 (10,24)	128,03 (7,37)	< 0,001
ДАД при поступлении, мм рт. ст., M (SD)		105	93,84 (6,92)	81,14 (4,44)	< 0,001
ЧСС, уд/мин, M (SD)		105	73,64 (9,41)	73,48 (9,22)	0,937
Женщины в менопаузе, n (%)		56	35 (93,1)	16 (96,1)	0,497
Возраст наступления менопаузы, лет, M (SD)		37	48,95 (4,48)	47,73 (3,79)	0,393
Продолжительность менопаузы, лет, M (SD)		37	16,82 (10,44)	15,13 (8,68)	0,610
Продолжительность анамнеза АГ, лет, M (SD)		102	12,12 (9,26)	13,32 (7,82)	0,544
Курение, n (%)		105	7 (9,2)	4 (13,8)	0,493
ММ, ЭхоКГ, г, M (SD)		75	221,25 (76,18)	248,62 (65,6)	0,233
ИММЛЖ, ЭхоКГ, г/м ² , M (SD)		77	181,26 (66,94)	200,6 (54,54)	0,303
ФВ ЛЖ, ЭхоКГ, %, M (SD)		79	69,36 (5,78)	67,13 (9,98)	0,253
МЖП, ЭхоКГ, мм, M (SD)		78	11,19 (1,86)	11,83 (2,48)	0,280
ОХС, ммоль/л, M (SD)		99	5,35 (1,32)	4,8 (1,49)	0,082
ХС-ЛПНП, ммоль/л, M (SD)		49	3,25 (1,3)	2,79 (1,38)	0,279
ХС ЛПВП, ммоль/л, M (SD)		97	1,51 (0,4)	1,28 (0,5)	0,022
Триглицериды, ммоль/л, M (SD)		97	1,67 (0,89)	1,98 (1,1)	0,158
Глюкоза плазмы, ммоль/л, M (SD)		97	6,56 (1,36)	8,15 (5,0)	0,015
HbA1c, %, M (SD)		73	6,37 (0,67)	7,67 (1,91)	0,016
Микроальбуминурия, n (%)		47	33 (91,6)	10 (90,9)	0,624
Степень АГ:	1-я степень, n (%)	105	3 (3,9)	4 (13,8)	0,115
	2-я степень, n (%)		32 (42,1)	14 (48,3)	
	3-я степень, n (%)		41 (53,9)	11 (37,9)	
ИБС, n (%)		105	19 (25,0)	11 (37,9)	0,187
Крупноочаговый ИМ, n (%)		105	4 (5,3)	4 (13,8)	0,141
СД2, n (%)		105	23 (30,3)	18 (62,0)	0,005
МИ / ТИА, n (%)		105	6 (7,9)	4 (13,8)	0,357
Поражение почек, n (%)		98	45 (60,8)	17 (70,8)	0,376
АСБ БЦА:	множ. бляшки, n (%)	81	17 (27,4)	11 (57,9)	0,036
	един. бляшки, n (%)		32 (51,6)	7 (36,8)	
АСБ периф. артерий:	множ. бляшки, n (%)	24	5 (33,3)	8 (88,9)	0,029
	един. бляшки, n (%)		8 (53,3)	1 (11,1)	
ХСН > 1-й стадии, n (%)		105	49 (64,5)	12 (41,3)	0,046
ГЛЖ, n (%)		97	50 (68,5)	16 (66,7)	0,868
ГР, n (%)		23	17 (85,0)	3 (100,0)	0,472
Характеристика гипотензивной терапии					
иАПФ, n (%)		103	32 (42,7)	8 (28,6)	0,192
АРА II, n (%)		103	34 (45,3)	18 (64,3)	0,087
БКК, n (%)		103	29 (38,7)	13 (46,4)	0,476
Диуретики, n (%)		103	33 (44,0)	10 (35,7)	0,448
БАБ, n (%)		103	27 (36,0)	18 (64,3)	0,010
Препараты центрального действия, n (%)		103	4 (5,3)	0	0,213
Комбинированная терапия, n (%)		103	38 (50,7)	15 (53,6)	0,793
Количество, принимаемых гипотензивных препаратов, M (SD)		103	1,60 (0,82)	1,89 (0,74)	0,102
Терапия сопутствующих состояний, n (%)		103	45 (60,0)	28 (100)	< 0,001
Адекватная АГТ (доза, режим, комбинация), n (%)		104	46 (60,5)	27 (96,4)	< 0,001
Дозы АГТ соответствуют рекомендованным, n (%)		103	54 (72,0)	28 (100)	0,002
Регулярный прием АГТ, n (%)		105	60 (78,9)	28 (96,6)	0,029

Примечание: результаты представлены как среднее (стандартное отклонение) – M (SD) или как частота признака – n (%). ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; АГ – артериальная гипертония; ММ – масса миокарда; ЭхоКГ – эхокардиография; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ОХС – общий холестерин; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ГП – глюкоза плазмы; HbA1c – гликированный гемоглобин; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; СД2 – сахарный диабет 2-го типа, МИ – мозговой инсульт, ТИА – транзиторная ишемическая атака; АСБ – атеросклеротическая бляшка; БЦА – брахиоцефальные артерии; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ГР – гипертоническая ретинопатия; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; БКК – блокаторы кальциевых каналов; БАБ – бета-адреноблокаторы, АГТ – антигипертензивная терапия.

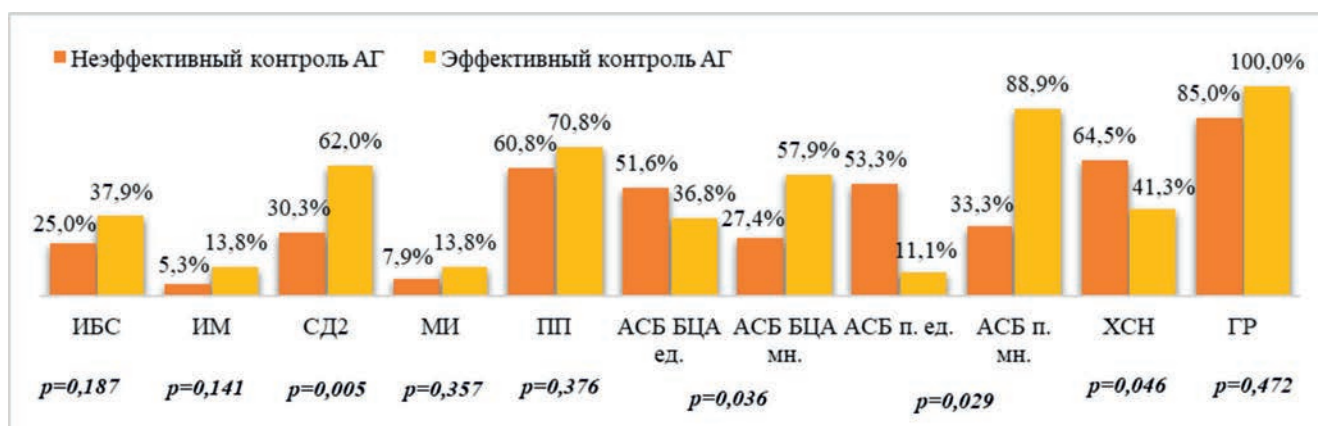


Рис. 1. Частота сопутствующих заболеваний в группах с эффективным и неэффективным контролем артериальной гипертензии (сплошная выборка из пациентов терапевтического стационара, мужчины и женщины в возрасте 19–84 лет, $n = 105$)

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; МИ – мозговой инсульт; ПП – поражение почек; АСБ БЦА – атеросклеротическая бляшка брахиоцефальных артерий; АСБ п. – атеросклеротическая бляшка других периферических артерий (ед. – единичное поражение, мн. – множественное поражение); XCH – хроническая сердечная недостаточность; ГР – гипертоническая ретинопатия.

Fig. 1. Frequency of concomitant diseases in the groups of effective and ineffective hypertension control (continuous sample of patients from a therapeutic hospital, men and women, aged 19–84, $n = 105$)

Note: AH – arterial hypertension; CD – coronary disease; MI – myocardial infarction; DM2 – diabetes mellitus type 2; CS – cerebral stroke; KI – kidney injury; ASP BCA – atherosclerotic plaque of the brachiocephalic arteries; ASP PA – atherosclerotic plaque of other peripheral arteries (sing. – single lesion, mult. – multiple lesions); CHF – chronic heart failure; HR – hypertensive retinopathy.



Рис. 2. Классы препаратов антигипертензивной терапии в группах с эффективным и неэффективным контролем артериальной гипертензии (сплошная выборка из пациентов терапевтического стационара, мужчины и женщины в возрасте 19–84 лет, $n = 105$)

Примечание. АГТ – антигипертензивная терапия; АГ – артериальная гипертензия; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; БКК – блокаторы кальциевых каналов; Д – диуретики; БАБ – бета-адреноблокаторы; ЦД – гипотензивные препараты центрального действия; КТ – комбинированная терапия.

Fig. 2. Classes of AHT drugs in groups of effective and ineffective hypertension control (continuous sample of patients from a therapeutic hospital, men and women, aged 19–84, $n = 105$)

Note: AHT – antihypertensive therapy; AH – arterial hypertension; ACEi – angiotensin-converting enzyme inhibitors; АРА – angiotensin II receptor antagonists; CCB – calcium channel blockers; D – diuretics; BB – beta blockers; CA – centrally acting antihypertensive drugs; CT – combined therapy.

для полных групп, но не достигало статистической значимости для некоторых показателей (XCH, АСБ БЦА). Далее в ходе стационарного лечения пациентов группы с НГАГ были откорректированы погрешности в терапии. Наиболее частой была модификация АГТ путем коррекции дозы или подбора комбинации препаратов АГТ, реже изменялся режим приема гипотензивных средств. После коррекции 93,4% пациентов из ранее неэффективно контролируемых АГ достигли целевых цифр АД.

Обсуждение

Нами обследована последовательная выборка пациентов в возрасте 19–84 лет на базе терапевтического стационара за 4 мес. В изученной выборке по данным при поступлении доля пациентов с НКАГ была в 2,6 раза выше по сравнению с долей пациентов, эффективно контролируемых АГ. Эти данные сопоставимы с данны-

ми, полученными в многоцентровых исследованиях ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ-2 [1, 4], ЭПОХА-АГ [10], анализе популяционных исследований из 90 стран [11].

Отмечена разница в возрастной структуре групп: в группе с ЭКАГ в возрасте 19–44 лет была больше доля мужчин, в 45–59 лет – доля женщин. Такое распределение, вероятно, связано с наступлением менопаузы и смещением к наибольшему распространению АГ у женщин в старшем возрасте по сравнению с мужчинами. В группе с ЭКАГ преобладала доля женщин, что аналогично результатам исследования PURE, в котором женщины неизменно имели более высокие показатели контроля, чем мужчины [6], и данным ЭССЕ-РФ-2 [4]. Возможно, причины разнонаправленных гендерных зависимостей связаны с лучшей «заботой о здоровье» у женщин, чем у мужчин [12].

Полученные в ряде российских и зарубежных работ данные соответствуют нашим результатам. Так, согласно ЭССЕ-РФ, среди лиц, эффективно контролирующих АД, больше курящих [1]. В сибирской популяционной выборке НАРИЕЕ (2015–2018 гг.) отмечена большая вероятность неэффективного контроля у мужчин и лиц с метаболическими нарушениями и длительным стажем АД [3]. В исследовании ЭССЕ-РФ (2012–2013) показаны ассоциации высокой ЧСС, ожирения, высоких уровней триглицеридов и глюкозы с неэффективным лечением АД у мужчин; повышенной ЧСС и ожирения – с неэффективным лечением у женщин [1]. В исследовании ЭССЕ-РФ-2 (2017) неэффективное лечение у мужчин было связано с абдоминальным ожирением и ИБС, у женщин – с возрастом, проживанием в сельской местности и ожирением [4].

Наличие сопутствующей патологии и ее терапия в нашей выборке чаще встречались в группе с ЭКАГ. Можно предположить, что коморбидность и сопутствующая терапия могут влиять на контроль АД, в первую очередь, в составе общих звеньев патогенеза, а также в качестве мотивирующего фактора для дальнейшего контроля факторов риска и лучшего контроля АД после сердечно-сосудистого события или выявления сопутствующих заболеваний. Например, в Tromso Study исследователи отмечают, что контроль АД после ИМ у мужчин был выше в связи с регулярным контролем факторов риска [13].

В нашем исследовании профиль АГТ включал рекомендуемые классы препаратов^{11, 12, 13}. По частоте применения в группе с НКАГ первое место занимали АРА, второе – диуретики, третье – иАПФ, четвертое – БКК, пятое – БАБ. В группе с ЭКАГ на первом месте были АРА и БАБ, на втором – БКК, на третьем – диуретики, на четвертом – иАПФ. Комбинированную терапию принимали от 51% (НКАГ) до 54% (ЭКАГ) пациентов. Подобная частота комбинированной терапии схожа с данными популяционного исследования, проведенного в Новосибирске [3], а по приоритетности классов АГТ клиническая выборка в целом близка к рекомендуемым подходам.

Ограничения и преимущества исследования

Наше исследование имеет ограничения в связи с небольшой численностью выборки, что ограничивает генерализацию результатов. В то же время в изученной выборке нами были выявлены факторы, характерные для НКАГ, их незначимость для больших выборок маловероятна. Мы проводили сравнение показателей в группах с ЭКАГ и НКАГ без полного соответствия групп по препарату, дозе или комбинации АГТ, что может исказить результаты. Для минимизации этого ограничения мы дополнительно сравнили подгруппы пациентов, получающих только адекватную АГТ в составе НКАГ и ЭКАГ. При этом направление клинико-лабораторных различий было схожим с результатами, полученными для полных групп.

Наряду с ограничениями работа имеет ряд плюсов. Поскольку обследована сплошная выборка пациентов

с АД, данные представляют портрет типичных пациентов, не достигающих целевых цифр АД на фоне АГТ, в составе широкой категории гипертензивных лиц с нередкой коморбидностью. Важно, что анализ показал недостаточный контроль АД у 2/3 гипертензивных пациентов при поступлении на плановое стационарное лечение, что поддерживает популяционные результаты российских и мультицентровых исследований. В изученной выборке большая вероятность неэффективного контроля обнаружена у мужчин, лиц с высокой степенью АД, высоким уровнем ХС-ЛПВП и начальными проявлениями атеросклероза, что служит дополнением к данным, ранее полученным в популяции и клинике, и обосновывает приоритетное внимание к указанным группам и коррекции модифицируемых факторов.

Заключение

В сплошной выборке пациентов терапевтического отделения в возрасте 19–84 лет эффективный контроль АД был отмечен при поступлении только у 28% среди лиц с АД, принимающих АГТ. Группы с ЭКАГ и НКАГ существенно не различались по возрасту, антропометрии, менопаузальному статусу у женщин, продолжительности анамнеза АД, ЧСС. В группе с неэффективным контролем АД доля женщин и мужчин была одинаковой. Однако отмечено преобладание мужчин в молодом, а женщин в старшем возрасте; а в группе с эффективным контролем превышала доля женщин. Неэффективный контроль АД чаще регистрировался у лиц с более высоким уровнем ХС-ЛПВП, более высокой степенью АД, ХСН ≥ 1-й стадии, единичными АСБ сонных и других периферических артерий. В группе с эффективным контролем чаще фиксировались курение, коморбидность с сахарным диабетом 2-го типа, множественные АСБ сонных и периферических артерий, более высокие уровни глюкозы и HbA1c.

Профиль АГТ при поступлении включал рекомендуемые классы препаратов. По частоте применения в группе с неэффективным контролем первое место занимали АРА, второе – диуретики, третье – иАПФ, четвертое – БКК, пятое – БАБ. В группе с эффективным контролем на первом месте были АРА и БАБ, на втором – БКК, на третьем – диуретики, на четвертом – иАПФ. Комбинированную терапию принимали от 51% (НКАГ) до 54% (ЭКАГ) пациентов, и ее частота недостаточна. В целом, наличие у гипертензивных пациентов факторов, потенциально повышающих вероятность неэффективного лечения АД, указывает на приоритет в коррекции модифицируемых факторов из этого кластера и следование протоколам терапии с выбором более интенсивных схем лечения АД.

¹¹ Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. DOI: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339).

¹² Mancia G., Kreutz R., Brunström M., Burnier M., Grassie G., Januszewicz A. et al. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J of Hypertension.* 2023; 41(12): 1874–2071. DOI: [10.1097/HJH.0000000000003480](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480).

¹³ Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. DOI: [10.15829/1560-4071-2020-3-3786](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786).

Литература / References

1. Шальнова С.А., Конради А.О., Баланова Ю.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Муромцева Г.А. и др. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(4):53–60. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-53-60>
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021;398:957–980. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01330-1)
3. Малютина С.К., Маздорова Е.В., Шапкина М.Ю., Авдеева Е.М., Маслацов Н.А., Симонова Г.И. и др. Профиль медикаментозной терапии у лиц с артериальной гипертензией старше 50 лет в городской российской популяции. *Кардиология*. 2020;60(3):21–29. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.3.n948>
4. Малютина С.К., Маздорова Е.В., Шапкина М.Ю., Авдеева Е.М., Маслацов Н.А., Симонова Г.И. и др. The profile of drug treatment in subjects aged over 50 years with hypertension in an urban Russian population. *Kardiologia*. 2020;60(3):21–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.3.n948>
5. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(4):450–466. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3003>
6. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е. et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450–466. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3003>
7. Кот Т.О., Крючкова О.Н. Анализ возможных предикторов неэффективного контроля артериальной гипертензии при использовании двухкомпонентной антигипертензивной терапии. *Крымский терапевтический журнал*. 2021;(2):57–61. URL: https://crimtmj.ru/Journal.files/2021-2/CrimeanTherJournal-2_2021.pdf (28.01.2025).
8. Kot T.O., Kryuchkova O.N. Analysis of possible predictors of ineffective blood pressure control with two-drug combination therapy. *Crimean Journal of Internal Diseases*. 2021;(2):57–61. (In Russ.). URL: https://crimtmj.ru/Journal.files/2021-2/CrimeanTherJournal-2_2021.pdf (28.01.2025).
9. Смирнова М.И., Оганов Р.Г., Горбунов В.М., Деев А.Д., Андреева Г.Ф. Скрытая неэффективность лечения артериальной гипертензии: частота и предикторы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(6):11–17. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2011-6-11-17>
10. Смирнова М.И., Оганов Р.Г., Горбунов В.М., Деев А.Д., Андреева Г.Ф. Masked inefficacy of arterial hypertension treatment: prevalence and predictors M.I. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2011;10(6):11–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2011-6-11-17>
11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 10-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2021;24(1S):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р. et al. Standards of specialized diabetes care, 10th Edition. *Diabetes mellitus*. 2021;24(1S):1–148. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM12802>
13. Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Поляков Д.С. и др. ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ. *Кардиология*. 2019;59(1S):34–42. <https://doi.org/10.18087/cardio.2445>
14. Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Поляков Д.С. et al. EPOCHА-AH 1998–2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. *Kardiologia*. 2019;59(1S):34–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2445>
15. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N., Reed J.E., Kearney P.M., Reynolds K. et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134(6):441–450. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912>
16. Zhang Y., Moran A.E. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among young adults in the United States, 1999 to 2014. *Hypertension*. 2017;70(4):736–742. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.09801>
17. Hopstock L.A., Eggen A.E., Lochen M-L., Mathiesen E.B., Nilsen A., Njolstad I. et al. Blood pressure target achievement and antihypertensive medication use in women and men after first-ever myocardial infarction: the Tromso Study 1994–2016. *Open Heart*. 2018;5(1):e000746. <http://orcid.org/0009-0004-5001-358710.1136/openhrt-2017-000746>

Информация о вкладе авторов

Аскетова Б.А. – сбор и обработка материала, анализ материала, написание первой версии статьи, обзор литературы, одобрение рукописи.

Маздорова Е.В. – обзор литературы, обработка материала, редактирование, одобрение рукописи.

Шахматов С.Г. – проведение и анализ ультразвуковых исследований внутренних органов и эхокардиографии, участие в редактировании, одобрение рукописи.

Щепина Ю.В. – проведение и анализ ультразвуковых исследований сосудистой системы, участие в редактировании, одобрение рукописи.

Рябиков А.Н. – дизайн исследования, участие в анализе материала, интеллектуально значимое редактирование, одобрение рукописи.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Information on author contributions

Asketova B.A. – material collecting and processing, analyzing material, writing the first draft of the paper, literature review, manuscript approval.

Mazdorova E.V. – literature review, material processing, manuscript editing and approval.

Shakhmatov S.G. – conducting and analyzing ultrasound examinations of internal organs and echocardiography, manuscript editing and approval.

Shchepina Yu.V. – conducting and analyzing ultrasound examinations of the vascular system, manuscript editing and approval.

Ryabikov A.N. – study design, analyzing material, editing of critically important content, manuscript approval.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Сведения об авторах

Аскетова Бермет Аскетовна, ординатор 2-го года обучения по специальности «кардиология», НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, <http://orcid.org/0009-0004-5001-3587>.

E-mail: asketova1@gmail.com.

Маздорова Екатерина Викторовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория этиопатогенеза и клиника внутренних заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-0415-6478>.

E-mail: mazdorova@mail.ru.

Шахматов Сергей Геннадьевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория этиопатогенеза и клиника внутренних заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-5269-1008>.

E-mail: shahma@yandex.ru.

Щепина Юлия Владимировна, научный сотрудник, лаборатория этиопатогенеза и клиника внутренних заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-3465-7572>.

E-mail: yulia@shchepin.ru.

Рябиков Андрей Николаевич, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, лаборатория этиопатогенеза и клиника внутренних заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-9868-855X>.

E-mail: a_ryabikov@hotmail.com.

 **Аскетова Бермет Аскетовна**, e-mail: asketova1@gmail.com.

Information about the authors

Bermet A. Asketova, Resident Doctor (Cardiology), IIPM – Branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk, Russia, <http://orcid.org/0009-0004-5001-3587>.

E-mail: asketova1@gmail.com.

Ekaterina V. Mazdorova, Research Scientist, Laboratory of Ethio-pathogenesis and Clinics of Internal Diseases, IIPM – Branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-0415-6478>.

E-mail: mazdorova@mail.ru.

Sergej G. Shakhmatov, Senior Research Scientist, Laboratory of Ethio-pathogenesis and Clinics of Internal Diseases, IIPM – Branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-5269-1008>.

E-mail: shahma@yandex.ru.

Shchepina Yulia Vladimirovna, Research Scientist, Laboratory of Ethio-pathogenesis and Clinics of Internal Diseases, IIPM – Branch of IC&G SB RAS; Novosibirsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-3465-7572>.

E-mail: yulia@shchepin.ru.

Andrey N. Ryabikov, Chief Research Scientist, Laboratory of Ethio-pathogenesis and Clinics of Internal Diseases, IIPM – Branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-9868-855X>.

E-mail: a_ryabikov@hotmail.com.

 **Bermet A. Asketova**, e-mail: asketova1@gmail.com.

Received 22.09.2024;
review received 27.01.2025;
accepted for publication 04.02.2025.

Поступила 22.09.2024;
рецензия получена 27.01.2025;
принята к публикации 04.02.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-136-146>
УДК 616.12-008.1+616.24-008.4]:616.23/.24-002.2:[577.122.8+577.125.8]

Белковый и липидный оксидативный стресс при различных фенотипах хронической обструктивной болезни легких в условиях кардиореспираторной коморбидности и при ее отсутствии

Э.В. Остроухова, О.С. Полунина, Т.В. Прокофьева, И.В. Севостьянова,
И.С. Белякова

Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Астраханский ГМУ Минздрава России),
414000, Российская Федерация, Астрахань, ул. Бакинская, 121

Аннотация

Введение. Интерес к распространенности сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) обусловлен предполагаемой тесной патофизиологической связью между двумя нозологиями, что индуцирует углубленные исследования этих связей в данной коморбидной группе пациентов.

Цель: изучить уровни маркеров оксидативного стресса и антиоксидантной защиты у пациентов с ХОБЛ в зависимости от фенотипа ХОБЛ в условиях кардиореспираторной коморбидности и при ее отсутствии.

Материал и методы. Обследованы 104 больных ХОБЛ, 195 больных инфарктом миокарда (ИМ) на фоне ХОБЛ, а также 110 соматически здоровых лиц, составивших контрольную группу. Все пациенты с ХОБЛ были разделены на три подгруппы в зависимости от фенотипа заболевания (эмфизематозный, бронхитический, смешанный).

Результаты. По результатам проведенного исследования установлено, что уровни маркеров перекисного окисления липидов и белков были выше, а уровни маркеров антиоксидантной защиты ниже как в группе пациентов с ХОБЛ, так и в группе больных ИМ на фоне ХОБЛ по сравнению с соматически здоровыми лицами, что подтвердило усиление белковой и липидной перекисной окисления при обеих нозологиях. Наиболее выраженный дисбаланс про- и антиоксидантов наблюдался в группе больных ИМ на фоне ХОБЛ, что свидетельствует о более выраженном оксидативном стрессе в условиях кардиореспираторной коморбидности. Также определено, что в обеих группах процессы перекисного окисления белков и липидов при бронхитическом и смешанном фенотипах ХОБЛ выражены интенсивнее, чем при эмфизематозном фенотипе. Получены данные о связях различной тесноты между показателями продуктов перекисного окисления, а также маркерами антиоксидантной защиты и анамнестическими и функциональными характеристиками ХОБЛ в обеих группах.

Выводы. Интенсификация перекисно-окислительных процессов белков и липидов при бронхитическом и смешанном фенотипах ХОБЛ вне зависимости от наличия кардиореспираторной коморбидности позволяет говорить о том, что данные фенотипы более неблагоприятны в прогностическом плане по сравнению с эмфизематозным фенотипом.

Ключевые слова:	хроническая обструктивная болезнь легких; бронхитический фенотип; эмфизематозный фенотип; смешанный фенотип; инфаркт миокарда; коморбидная патология; перекисное окисление; оксидативный стресс; антиоксидантная защита.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	проведение данного исследования было одобрено Региональным независимым этическим комитетом от 18.01.2016 г. (протокол № 12). От всех участников исследования было получено письменное согласие на участие в исследовании.
Для цитирования:	Остроухова Э.В., Полунина О.С., Прокофьева Т.В., Севостьянова И.В., Белякова И.С. Белковый и липидный оксидативный стресс при различных фенотипах хронической обструктивной болезни легких в условиях кардиореспираторной коморбидности и при ее отсутствии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(1):136–146. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-136-146 .

✉ Прокофьева Татьяна Васильевна, e-mail: prokofeva-73@inbox.ru.

Protein and lipid oxidative stress in different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease with and without cardiorespiratory comorbidity

Elina V. Ostroukhova, Olga S. Polunina, Tatyana V. Prokofieva, Irina V. Sevostyanova, Irina S. Belyakova

Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 414000, Russian Federation, Astrakhan, st. Bakinskaya, 121

Abstract

Introduction. Interest in the prevalence of cardiovascular diseases among patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is due to the presumed close pathophysiological connection between the two nosologies, which induces in-depth studies of these connections in this comorbid group of patients.

Aim: To study the levels of oxidative stress markers and antioxidant defense in patients with COPD depending on its phenotype in conditions of cardiorespiratory comorbidity and in its absence.

Material and Methods. Examined 104 patients with COPD, 195 patients with myocardial infarction (MI) in combination with COPD, as well as 110 somatically healthy individuals who formed a control group. All patients with COPD were divided into three subgroups depending on the phenotype of the disease (emphysematous, bronchitis, mixed).

Results. According to the results of the study it was found that the levels of markers of lipid and protein peroxidation were higher and the levels of markers of antioxidant defense were lower compared to somatically healthy individuals both in the group of patients with COPD and in the group of patients with MI on COPD background, which confirmed the increase of protein and lipid peroxidation in both nosologies. The most pronounced imbalance of pro- and antioxidants was observed in the group of patients with MI on COPD background, which indicates more pronounced oxidative stress in conditions of cardiorespiratory comorbidity. It was also determined that in both groups the processes of protein and lipid peroxidation in bronchitic and mixed phenotypes of COPD are more intense than in emphysematous phenotype. The data on connections of different closeness between indices of peroxidation products, as well as markers of antioxidant defense and anamnestic and functional characteristics of COPD in both groups were obtained.

Conclusion. Intensification of protein and lipid peroxidation processes in bronchitic and mixed phenotypes of COPD regardless of the presence of cardiorespiratory comorbidity allows us to say that these phenotypes are more unfavorable in prognostic plan in comparison with emphysematous phenotype.

Keywords:	chronic obstructive pulmonary disease; bronchitis phenotype; emphysematous phenotype; mixed phenotype; myocardial infarction; comorbid pathology; peroxidation; oxidative stress; antioxidant protection.
Funding:	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
Compliance with ethical standards:	this study was approved by the Regional Independent Ethical Committee (from 18.01.2016, protocol No. 12). Written consent to participate in the study was obtained from all study participants.
For citation:	Ostroukhova E.V., Polunina O.S., Prokofieva T.V., Sevostyanova I.V., Belyakova I.S. Protein and lipid oxidative stress in different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease with and without cardiorespiratory comorbidity. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(1):136–146. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-136-146 .

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время является третьей по значимости причиной смертности в мире [1]. При этом окислительный стресс влияет на различные молекулярные механизмы данного заболевания и является его основным движущим фактором [2–4].

Повышенный системный окислительный стресс, вызванный экзогенными оксидантами сигаретного дыма и загрязненного воздуха, а также эндогенной генерацией

активных форм кислорода воспалительными и структурными клетками, влияет на хронический воспалительный процесс различными путями. Это и повреждение ДНК, и стимуляция выработки аутоантител, и увеличение секреции слизи, и стимуляция фиброза с последующим ускорением старения легких, и развитие эмфиземы легких, и формирование устойчивости к применению глюкокортикоидных препаратов, а также усугубление течения сопутствующих заболеваний [5, 6].

Окислительный стресс уравновешивается защитным действием различных эндогенных антиоксидантных ме-

ханизмов защиты. Большой объем данных на животных моделях и пациентах с ХОБЛ показал, что как в стабильной фазе заболевания, так и во время обострений наблюдается усиление перекисноокислительных процессов в нижних дыхательных путях. Это означает, что противодействие повышенному окислительному стрессу может принести клиническую пользу пациентам с ХОБЛ [7, 8].

Исследование коморбидной патологии привело ученых к проблеме высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с ХОБЛ. Актуальность углубленного изучения данной когорты больных обусловлена также тем, что треть случаев смерти пациентов с ХОБЛ связаны с сердечно-сосудистыми катастрофами.

Выявленная тесная связь между инфарктом миокарда (ИМ) и ХОБЛ, обусловленная общностью факторов риска и патофизиологических механизмов развития двух нозологий, индуцирует необходимость создания адекватных алгоритмов стратификации рисков в коморбидной группе пациентов [9, 10].

Все вышесказанное подтверждает перспективность дальнейших исследований процессов перекисного окисления как при ХОБЛ, так и при ИМ на фоне ХОБЛ. При этом отсутствие в отечественной и зарубежной литературе данных об особенностях развития и прогрессирования окислительного стресса при различных фенотипах ХОБЛ определяет направление научных изысканий.

Цель исследования: изучить уровни маркеров окислительного стресса и антиоксидантной защиты у пациентов с ХОБЛ в зависимости от фенотипа ХОБЛ в условиях кардиореспираторной коморбидности и при ее отсутствии.

Материал и методы

Для реализации установленной цели нами были отобраны 104 больных ХОБЛ, 195 больных ИМ на фоне ХОБЛ, а также 110 соматически здоровых лиц, которые в дальнейшем составили контрольную группу.

В зависимости от фенотипа ХОБЛ пациенты были разделены следующим образом: в группе больных ХОБЛ 28 человек с эмфизематозным фенотипом, 43 человека с бронхитическим фенотипом, 33 человека со смешанным фенотипом; в группе больных ИМ на фоне ХОБЛ 49 человек с эмфизематозным фенотипом, 59 человек с бронхитическим фенотипом, 87 человек со смешанным фенотипом.

Пациенты, вошедшие в исследование, наблюдались и получали лечение в условиях лечебно-профилактических учреждений г. Астрахани (ГБУЗ АО АМОКБ, ГБУЗ АО «Приволжская районная больница»).

Критерии включения в исследование: ИМ I типа, наличие ХОБЛ и ее стабильное течение, согласие на участие в исследовании, отсутствие иной значимой соматической патологии на момент обследования, готовность соблюдать рекомендации медицинского персонала.

Критерии невключения: ИМ II V типа, перенесенный ранее ИМ, хроническая болезнь почек со СКФ < 30 мл/мин/м², бронхиальная астма и другие заболевания легких, кроме ХОБЛ, сахарный диабет, гипертоническая болезнь выше II стадии, стенокардия напряжения выше II функционального класса в анамнезе, диффузные забо-

левания соединительной ткани, острые инфекционные заболевания, онкологические заболевания, психические расстройства, снижение когнитивных функций пациента.

Диагноз ХОБЛ был установлен пациентам в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Получаемые схемы лечения также были стандартизированы согласно рекомендательным протоколам¹.

Фенотип ХОБЛ был определен в результате физикального исследования пациентов, полученных клинических данных и результатов компьютерной томографии (КТ).

Исследование малонового диальдегида (МДА) проводили по методу K. Jagi (1968) в модификации M. Uchiyama, M. Mihara (1995) с использованием 2-тиобарбитуровой кислоты (набор TBARS (TCA Method) Assay Kit (Cayman Chemical Company, США). Уровень продуктов окисления белков (Advanced Oxidation Protein Product, AOPP) определяли с помощью коммерческой тест-системы фирмы «Immundiagnostik» (Германия), уровень общей ферментативной активности всех трех типов СОД (Cu/ Zn, Mn и FeSOD) с помощью коммерческого диагностического набора «SOD kit» (Randox Laboratories LTD, Великобритания). Для оценки состояния антиоксидантной защиты методом спектроскопии определялся общий антиоксидантный статус сыворотки (ОАС).

Статистический анализ полученных данных осуществляли при помощи пакета программ IBM SPSS STATISTICS 26.0 (США). Проверку на нормальность распределения количественных показателей производили, используя критерий Шапиро Уилка и частотные гистограммы. В связи с тем, что анализируемые показатели не имели нормального распределения, количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильных размахов (Me [Q1; Q3]). При сравнении количественных показателей в трех и более группах применяли критерий Краскела – Уоллиса с попарными апостериорными межгрупповыми сравнениями по критерию Данна. Для анализа корреляционных связей между количественными показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена. Тесноту изучаемых связей оценивали по шкале Чеддока. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

Основные анамнестические и клинические характеристики пациентов обеих групп наблюдения представлены в таблице 1.

На первом этапе нами были оценены уровни маркеров окислительного стресса и антиоксидантной защиты в изучаемых группах пациентов. С целью исследования долгосрочных окислительных процессов и в качестве маркера липидной перекисидации нами был изучен уровень МДА как промежуточного окислительного метаболита у пациентов. Для оценки свободнорадикальных окислительных реакций белков в качестве биомаркера были взяты продукты окислительной модификации белков (Advanced Oxidative Protein Products, AOPP). Антиоксидантная защита была отражена в исследовании за счет использования маркера общей супероксиддисмутазы (общей СОД). Для системной оценки состояния антиоксидантной защиты, учитывающей и ее неферментные ком-

¹ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD, 2022. Electronics Resource. URL: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/> (21.10.2024).

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика обследуемых пациентов

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of the examined patients

Показатели	ХОБЛ (n = 104)	ИМ + ХОБЛ (n = 195)	p
Возраст, полных лет (Me; Q1-Q3)	56,0 [53,0; 59,5]	55,0 [52,0; 60,0]	0,718
Пол, муж.: жен.	96 : 8	189 : 6	–
Длительность от момента постановки диагноза ХОБЛ, лет	7 [4; 9]	6 [4; 8]	0,833
Количество выкуриваемых за день сигарет, шт.	20 [20; 30]	20 [15; 30]	0,899
Длительность курения, лет	38,0 [34; 41,5]	35 [30; 40]	0,766
Индекс курения, пачка-лет	40,0 [34,5; 56,25]	35,85 [20; 50]	0,655
Степень бронхообструкции, n (%)			
II	56 (53,8)	68 (34,9)	–
III	38 (36,5)	88 (45,1)	
IV	10 (9,7)	39 (20,0)	
SAT-тест, баллы	12 [10,0; 24,5]	18 [14; 21]	0,074
mMRS тест, баллы	2 [1,5; 3]	2 [1; 3]	0,896
ОФВ ₁ , %	56 [34; 67]	45 [38; 55]	0,788

Примечание: p – уровень статистической значимости при межгрупповом сравнении.

Таблица 2. Показатели оксидативного стресса в исследуемых группах пациентов

Table 2. Oxidative stress indicators in the studied groups of patients

Показатели	Контрольная группа (n = 110)	Больные ХОБЛ (n = 104)	Больные ИМ на фоне ХОБЛ (n = 195)
МДА, мкмоль/мл	2,26 [1,21; 4,2]	4,2 [4,02; 6,88] $p_1 < 0,001$	6,72 [4,63; 9,55] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
АОРР, мкмоль/л	59,99 [16,52; 153,57]	110,05 [72,08; 192,69] $p_1 = 0,001$	192,67 [96,55; 315,48] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Общая СОД, у.е./мл	0,15 [0,073; 0,196]	0,106 [0,06; 0,152] $p_1 = 0,05$	0,038 [0,018; 0,074] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ОАС, ммоль/л	2,03 [1,76; 2,55]	1,53 [1,14; 2,61] $p_1 = 0,01$	0,93 [0,48; 1,53] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание: p_1 – в сравнении с контрольной группой; p_2 – в сравнении с пациентами с ХОБЛ.

поненты, определялся общий антиоксидантный статус (ОАС). Полученные данные представлены в таблице 2.

При сравнении уровней МДА у пациентов с ХОБЛ (4,2 [4,02; 6,88] мкмоль/мл) и у соматически здоровых лиц, составивших контрольную группу (2,26 [1,21; 4,2] мкмоль/мл), были выявлены статистически значимо ($p_1 < 0,001$) более высокие медианы показателей у больных ХОБЛ. Уровень АОРР у больных ХОБЛ составлял 110,05 [72,08; 192,69] мкмоль/л. Медиана АОРР оказалась большей ($p_1 = 0,001$) в сравнении с контрольной группой, где медиана АОРР была равна 59,99 [16,52; 153,57] мкмоль/л.

Более низкие значения были обнаружены при исследовании уровня общей СОД у пациентов с ХОБЛ (0,106 [0,06; 0,152] у.е./мл) в сравнении с соматически здоровыми лицами (0,15 [0,073; 0,196] у.е./мл соответственно). При исследовании было установлено, что у пациентов с ХОБЛ медиана уровня СОД (1,53 [1,14; 2,61] ммоль/л) была ниже ($p_1 = 0,01$) в сравнении с контрольной группой (2,03 [1,76; 2,55] ммоль/л).

Различия также были выявлены при исследовании группы пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ. Так, медиана уровня МДА в указанной когорте больных составила 6,72 [4,63; 9,55] мкмоль/мл, что превышало значения данного показателя у пациентов с ХОБЛ ($p < 0,001$) и в контрольной группе ($p_1 < 0,001$). Схожие различия были выявлены при исследовании уровня АОРР у лиц с ИМ на фоне

ХОБЛ (192,67 [96,55; 315,48] мкмоль/л). Медиана уровня АОРР также оказалась более высокой в сравнении с группой пациентов с ХОБЛ ($p_2 < 0,001$) и в сравнении с соматически здоровыми лицами ($p_1 < 0,001$). Медиана уровня общей СОД в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ (0,038 [0,018; 0,074] у.е./мл) была ниже в сравнении с группой больных с ХОБЛ ($p < 0,001$) и в сравнении с контрольной группой пациентов ($p < 0,001$). В свою очередь исследование уровня ОАС в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ показало результат 0,93 [0,48; 1,53] ммоль/л. Данное значение также было более низким и в сравнении с больными ХОБЛ ($p < 0,001$), и в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$).

Таким образом, как при исследовании пациентов с ХОБЛ, так и с ИМ на фоне ХОБЛ были обнаружены более высокие показатели маркеров оксидативного стресса и более низкие значения маркеров антиоксидантной защиты по сравнению с соматически здоровыми лицами. При этом более выраженные статистически значимые различия в уровнях про- и антиоксидантов наблюдались в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ в сравнении с остальными исследуемыми лицами. Все вышесказанное позволяет предположить, что белковая и липидная пероксидация интенсифицируется при ХОБЛ, а кардиореспираторная патология еще более усугубляет развивающуюся при ХОБЛ дезорганизацию процессов перекис-

ного окисления и антиоксидантной защиты.

Следующий этап исследования представлял собой оценку вышеуказанных биомаркеров перекисного окисления и показателей антиоксидантной системы в зависимости от фенотипа ХОБЛ (табл. 3).

При исследовании уровней МДА и АОРР у пациентов с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ в сравнении с контрольной группой лиц статистически значимых различий обнаружено не было. Аналогичная картина наблюдалась при сравнении уровней общей СОД и ОАС между вышеуказанными группами.

Исследование пациентов с бронхитическим фенотипом показало результат, отличный от вышеуказанного. Так, при сравнении уровней МДА и АОРР у данной группы больных в сравнении с соматически здоровыми лицами были получены более высокие показатели ($p < 0,001$). Более низкие показатели были обнаружены при исследовании уровней СОД ($p = 0,003$) и ОАС ($p < 0,001$) в группе пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ в сравнении с контрольной группой и пациентами с эмфизематозным фенотипом.

При исследовании пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ в сравнении с соматически здоровыми лицами и с пациентами с эмфизематозным фенотипом были получены следующие результаты: медианы уровней МДА и АОРР оказались выше ($p < 0,001$), а общей СОД и ОАС ниже ($p < 0,001$).

У пациентов с бронхитическим и смешанным фенотипами все изучаемые показатели были сопоставимы между собой.

Сведения о показателях продуктов перекисного окисления и антиоксидантной защиты у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ представлены в таблице 4.

Из данных, представленных в таблице 4, следует, что выявленные отличия уровней изучаемых биомаркеров между соматически здоровыми лицами и пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ были характерны для всех трех фенотипов ХОБЛ, что позволило акцентировать внимание на межфенотипических различиях.

Медиана уровня МДА у пациентов с ИМ на фоне бронхитического фенотипа ХОБЛ в сравнении с пациентами с ИМ на фоне эмфизематозного фенотипа ХОБЛ оказалась более высокой ($p = 0,028$), а медиана уровня ОАС – более низкой ($p < 0,001$).

При сравнении пациентов с ИМ на фоне смешанного фенотипа ХОБЛ с пациентами с ИМ на фоне эмфизематозного фенотипа ХОБЛ было обнаружено, что медиана уровня МДА была выше ($p < 0,001$), а СОД и ОАС – ниже ($p < 0,001$) именно у пациентов со смешанным фенотипом. Не было установлено статистически значимых различий при сравнении данной группы с пациентами с ИМ на фоне бронхитического фенотипа ХОБЛ.

Вышеуказанные результаты позволяют подтвердить активизацию процессов перекисного окисления белков и липидов у коморбидных кардиореспираторных больных, в частности у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ. При этом наиболее неблагоприятными в отношении уровней продуктов перекисного окисления и показателей антиоксидантной защиты оказались бронхитический и смешанный фенотипы ХОБЛ.

На следующем этапе были проанализированы наличие, направленность и сила корреляционных связей между показателями МДА, АОРР, общей СОД и ОАС и анамнестическими и функциональными характеристиками у пациентов с ХОБЛ (рис. 1, 2).

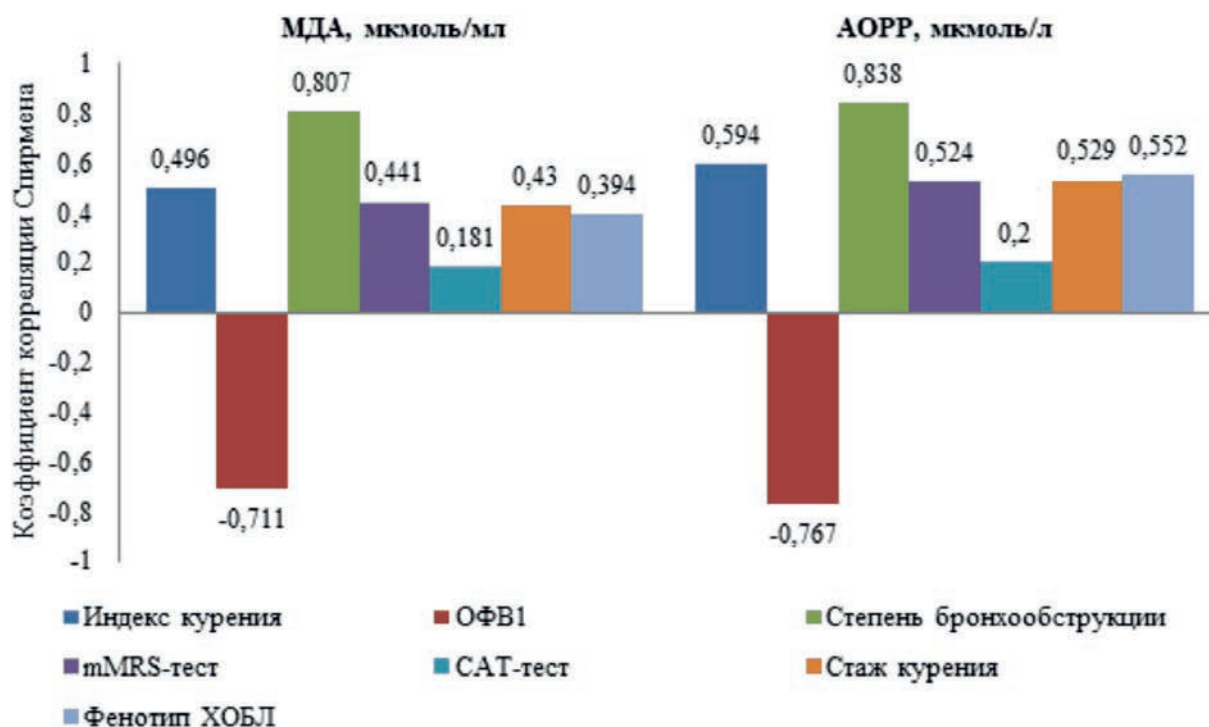


Рис. 1. Корреляционные связи между уровнем прооксидантов (МДА и АОРР) и некоторыми анамнестическими и функциональными характеристиками у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Fig. 1. Correlations between the level of pro-oxidants (MDA and AOPP) and some anamnestic and functional characteristics in patients with COPD

Таблица 3. Показатели оксидативного стресса в группе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с различными фенотипами**Table 3.** Oxidative stress indicators in COPD patients with different phenotypes

Показатели	Контрольная группа (n = 110)	Фенотип ХОБЛ		
		Эмфизематозный (n = 28)	Бронхитический (n = 43)	Смешанный (n = 33)
МДА, мкмоль/мл	2,26 [1,21; 4,2]	4,11 [3,42; 4,19] $p_1 = 1,0$	5,33 [4,14; 7,91] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,032$	5,74 [4,15; 8,21] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,018$ $p_3 = 1,0$
АОРР, мкмоль/л	59,99 [16,52; 153,57]	62,09 [56,28; 76,54] $p_1 = 1,0$	147,34 [90,79; 209,04] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	173,03 [113,67; 203,32] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$
Общая СОД, у.е./мл	0,15 [0,073; 0,196]	0,162 [0,159; 0,17] $p_1 = 1,0$	0,077 [0,058; 0,129] $p_1 = 0,003$ $p_2 < 0,001$	0,061 [0,049; 0,111] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$
ОАС, ммоль/л	2,03 [1,76; 2,55]	2,67 [2,64; 2,73] $p_1 = 0,193$	1,36 [1,02; 1,84] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,29 [0,92; 1,49] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$

Примечание: p_1 – в сравнении с соматически здоровыми лицами; p_2 – в сравнении с эмфизематозным фенотипом; p_3 – в сравнении с бронхитическим фенотипом.

Таблица 4. Показатели оксидативного стресса у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с ее различными фенотипами**Table 4.** Indicators of oxidative stress in patients with a combination of MI and COPD with various COPD phenotypes

Показатели	Контрольная группа (n = 110)	Фенотип ХОБЛ		
		Эмфизематозный (n = 49)	Бронхитический (n = 59)	Смешанный (n = 87)
МДА, мкмоль/мл	2,26 [1,21; 4,2]	3,5 [2,63; 7,56] $p_1 < 0,001$ $p_4 = 1,0$	4,93 [4,63; 8,33] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,028$ $p_4 = 1,0$	8,13 [5,73; 9,99] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,224$ $p_4 = 0,049$
АОРР, мкмоль/л	59,99 [16,52; 153,57]	127,66 [82,56; 283,22] $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	177,9 [141,28; 348,24] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$ $p_4 = 0,903$	204,44 [124,17; 341,84] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,166$ $p_3 = 1,0$ $p_4 = 0,495$
Общая СОД, у.е./мл	0,15 [0,073; 0,196]	0,059 [0,019; 0,128] $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	0,056 [0,018; 0,077] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$ $p_4 = 0,062$	0,033 [0,017; 0,034] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,041$ $p_3 = 0,831$ $p_4 = 0,005$
ОАС, ммоль/л	2,03 [1,76; 2,55]	1,88 [1,26; 2,03] $p_1 = 0,006$ $p_4 < 0,001$	1,07 [0,36; 1,38] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_4 = 0,015$	0,57 [0,43; 0,92] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$ $p_4 = 0,001$

Примечание: p_1 – в сравнении с соматически здоровыми лицами; p_2 – в сравнении с эмфизематозным фенотипом; p_3 – в сравнении с бронхитическим фенотипом; p_4 – в сравнении с аналогичным фенотипом у больных хронической обструктивной болезнью легких.

В группе пациентов с ХОБЛ и показатели продуктов перекисного окисления (МДА и АОРР), и уровни маркеров антиоксидантной защиты (общая СОД и ОАС) продемонстрировали связи умеренной, заметной и высокой тесноты по шкале Чеддока с анамнестическими и функциональными характеристиками: индексом курения, объемом форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ1), степенью бронхообструкции, количеством баллов по

шкале одышки Модифицированного медицинского исследовательского совета (mMRS), стажем курения. Только результаты САТ-теста (COPD Assessment Test) не подтвердили подобных связей.

При этом наиболее тесные связи были обнаружены между вышеуказанными маркерами и степенью бронхообструкции. Второе и третье места в отношении силы выявленных корреляционных связей разделили соот-

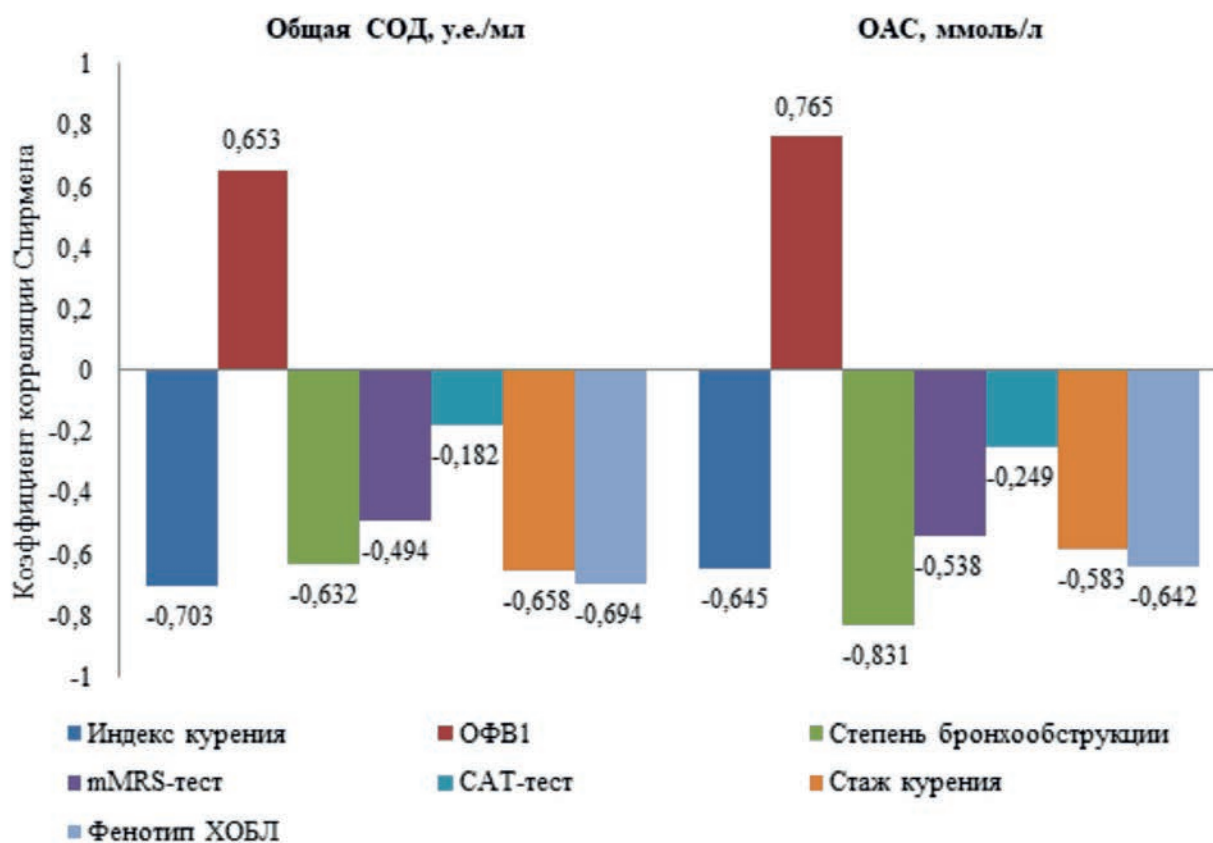


Рис. 2. Корреляционные связи между уровнем маркеров антиоксидантной защиты (общей СОД и ОАС) и некоторыми анамнестическими и функциональными характеристиками у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких
Fig. 2. Correlations between the level of markers of antioxidant defense (total SOD and OAS) and some anamnestic and functional characteristics in patients with COPD

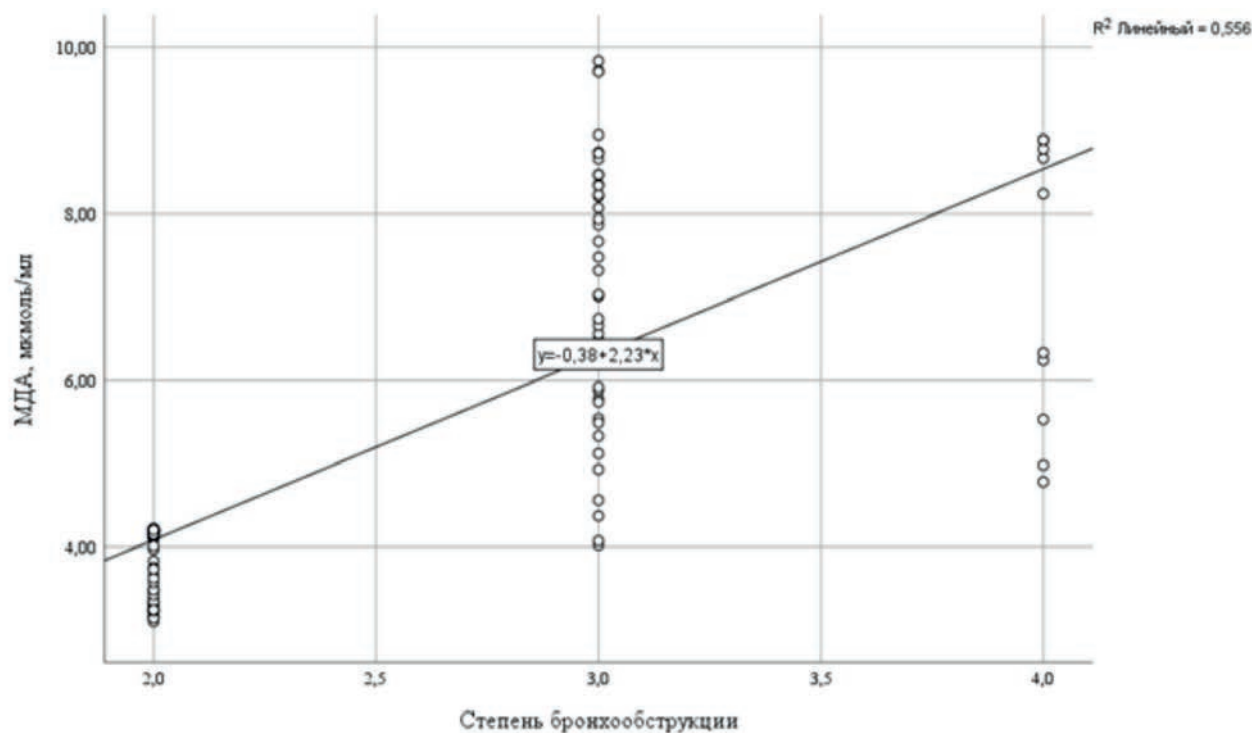


Рис. 3. Линия регрессии, характеризующая характер зависимости уровня малонового диальдегида от степени бронхообструкции, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких
Fig. 3. Regression line characterizing the dependence of MDA level on the degree of bronchoobstruction in patients with COPD

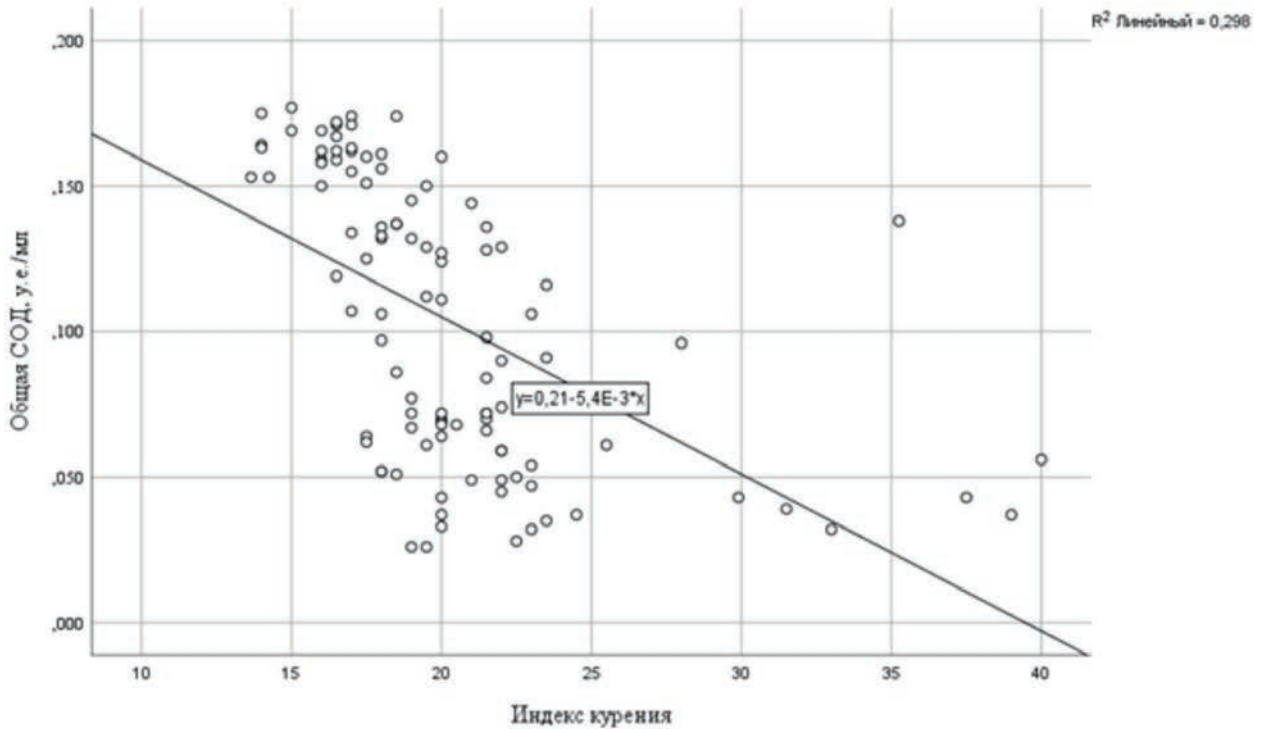


Рис. 4. Линия регрессии, характеризующая характер зависимости уровня общей супероксиддисмутазы от индекса курения, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Fig. 4. Regression line characterizing the dependence of the level of total SOD on the smoking index in COPD patients

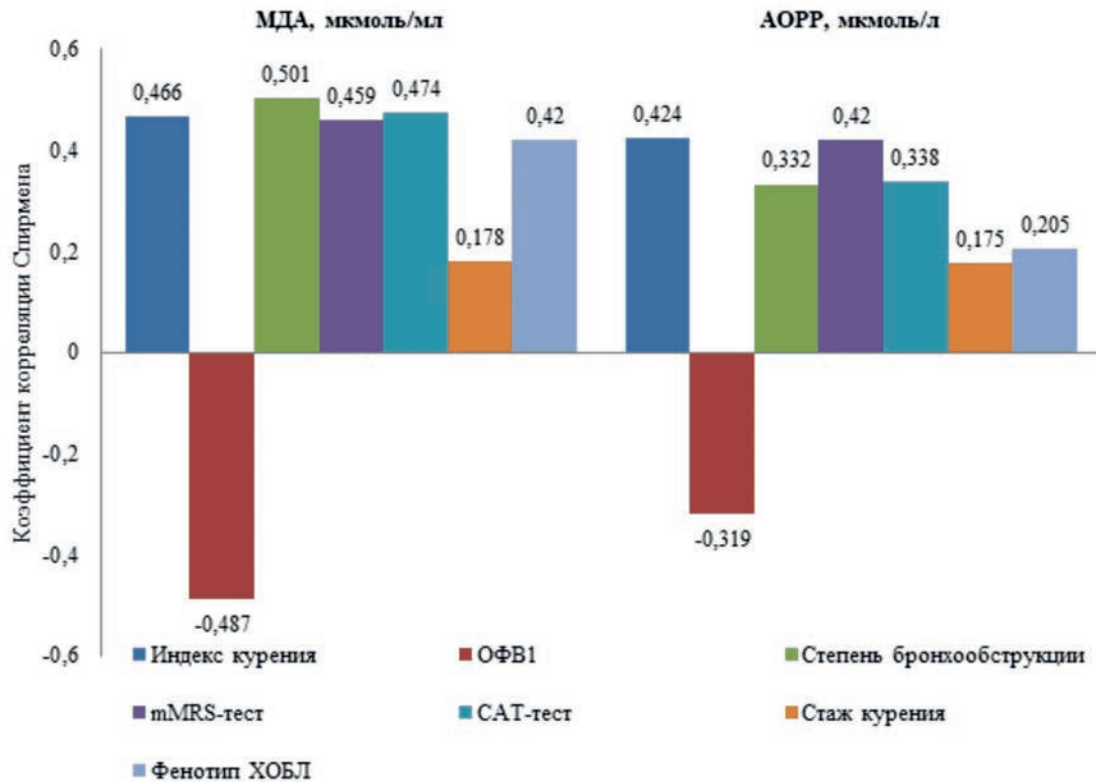


Рис. 5. Корреляционные связи между уровнем прооксидантов (МДА и АОРР) и некоторыми анамнестическими и функциональными характеристиками у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких

Fig. 5. Correlations between the level of pro-oxidants (MDA and AOPP) and some anamnestic and functional characteristics in patients with MI + COPD

ответственно такие характеристики, как уровень ОФВ1 и индекс курения. В качестве примеров ниже указаны корреляционные связи между уровнем МДА и степенью

бронхообструкции (рис. 3), а также между уровнем общей СОД и индексом курения (рис. 4).

Аналогичный анализ был произведен в отношении пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ (рис. 5, 6).

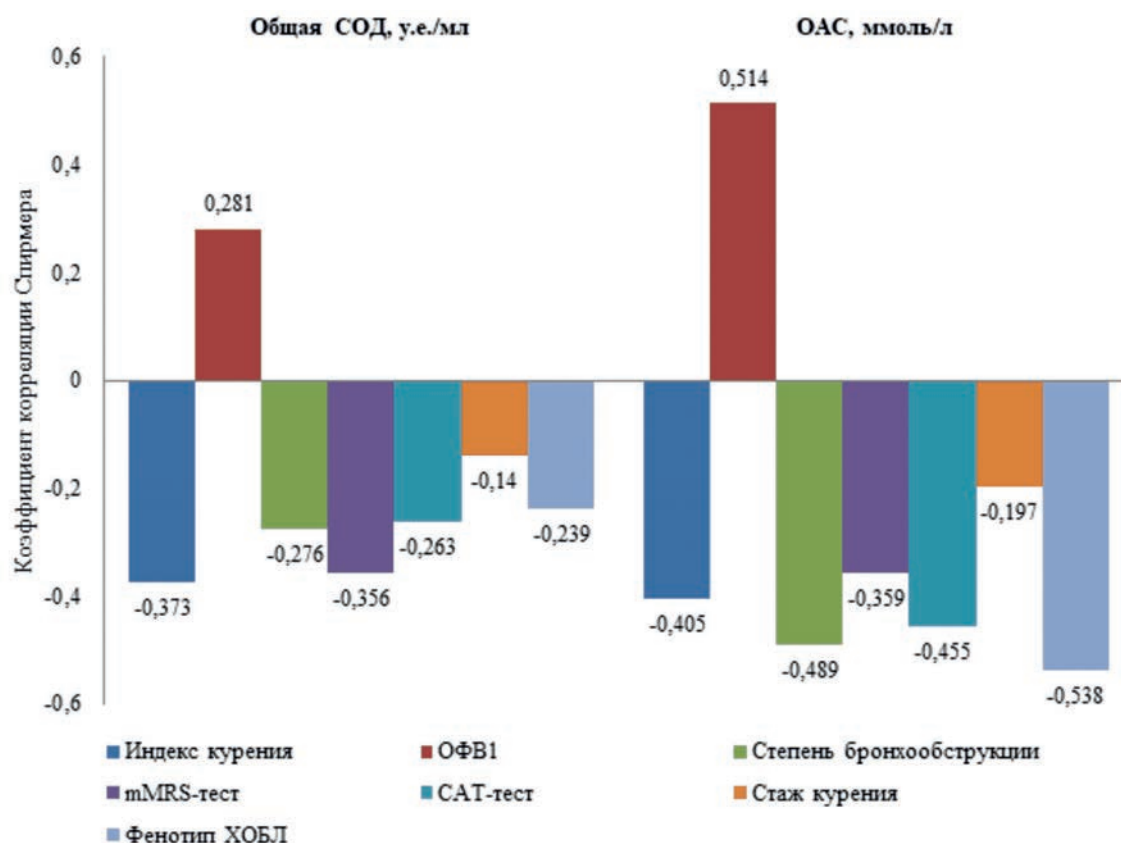


Рис. 6. Корреляционные связи между уровнем маркеров антиоксидантной защиты (общей СОД и ОАС) и некоторыми анамнестическими и функциональными характеристиками у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких
Fig. 6. Correlations between the level of markers of antioxidant defense (total SOD and OAS) and some anamnestic and functional characteristics in patients with MI + COPD

В данной коморбидной группе пациентов также были обнаружены корреляционные связи различной силы с анамнестическими и функциональными характеристиками ХОБЛ. Согласно полученным данным, у пациентов с коморбидной патологией выявлены убедительные корреляционные связи биомаркера перекисного окисления МДА и антиоксидантной защиты ОАС с анамнестическими и функциональными характеристиками ХОБЛ.

Обсуждение

Фенотипирование является удобным инструментом, позволяющим выделять группы пациентов с неблагоприятным течением и прогнозом заболевания. Фенотипирование больных с ХОБЛ отражает патогенетические особенности легочного процесса [11]. Изучение лабораторных маркеров при различных фенотипах ХОБЛ позволяет улучшить понимание патофизиологических паттернов и выделить группы пациентов, требующих особой медицинской настороженности. В качестве таких лабораторных маркеров в данной работе выбраны показатели перекисного окисления липидов и белков и антиоксидантной защиты [12].

Ранее была показана ассоциация между функцией легких и уровнями про- и антиоксидантов. Так, А.М. Pasini Fratta и соавт. также обнаружили связь между снижением функции легких у пациентов с ХОБЛ, маркерами окислительно-воспалительного процесса и недостаточностью антиоксидантных ядерных факторов за счет исследова-

ния мононуклеарных клеток периферической крови [13].

Е. Zinellu описала уровни продуктов перекисного окисления липидов (МДА), которые повышались в различных биологических образцах у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой соматически здоровых лиц и продолжали увеличиваться по мере прогрессирования заболевания [14].

В исследовании О.О. Котовой и соавт. (2023) уровни внутриклеточного оксидативного стресса у больных ХОБЛ также превосходили показатели в контрольной группе. Примечательно, что у курильщиков, не имеющих ХОБЛ, показатели про- и антиоксидантов занимали промежуточное положение, что подчеркивает приоритетность курения в развитии ХОБЛ [15].

Согласно результатам исследования Э.С. Джумабаевой с соавт. (2021), изучавших воспалительный процесс при ХОБЛ, наиболее неблагоприятным является бронхитический фенотип заболевания [16].

В работах, посвященных изучению коморбидных пациентов с ХОБЛ, в основном анализируются риски острых сердечно-сосудистых событий, цереброваскулярных событий или смерти в течение нескольких месяцев после обострения ХОБЛ. При этом риски развития ИМ при ХОБЛ, объединенные в результате семи рандомизированных исследований, были в 2,4 раза выше в течение 1–3 мес. после обострения [17].

Б.Ю. Кузьмичев с соавт. (2020) изучали содержание гомоцистеина у больных ХОБЛ в сочетании с ИМ. Макси-

мально выраженная гипергомоцистеинемия выявлялась именно у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ [18].

Исследование процессов перекисного окисления в данной когорте больных освещено достаточно слабо. По мнению M. Perticone и соавт., потенциальные патофизиологические механизмы, связывающие ХОБЛ с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, можно выявить в системном воспалении, ассоциированном с увеличением окислительного стресса и снижением биодоступности оксида азота, способствующего повреждению коронарных и экстракоронарных сосудов. При этом авторы подчеркнули, что добавление ХОБЛ к гипертонии увеличивало частоту нефатального ИМ у таких пациентов (2,67 на 100 пациентов в год) [19].

Заключение

В результате проведенного исследования было выявлено, что как в группе пациентов с ХОБЛ, так и в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ уровни маркеров перекисного окисления белков и липидов (МДА и АОРП) были повышены, а уровни маркеров антиоксидантной защиты (общая СОД и ОАС) снижены в сравнении с лицами из контрольной группы, что подтверждает наличие оксидативного стресса при ХОБЛ.

Согласно полученным данным, процессы перекисного окисления белков и липидов при бронхитическом и смешанном фенотипах ХОБЛ интенсифицированы по сравнению с эмфизематозным фенотипом и у пациентов с мононозологией в виде ХОБЛ, и при кардиореспираторной коморбидности. Наиболее выраженное, статистически значимое снижение маркеров антиоксидантной защиты также отмечалось у пациентов с бронхитическим и смешанным фенотипами ХОБЛ в обеих группах пациентов, что делает данные фенотипы прогностически более неблагоприятными.

Показатели продуктов перекисного окисления и маркеры антиоксидантной защиты продемонстрировали связи различной тесноты по шкале Чеддока с анamnестическими и функциональными характеристиками ХОБЛ (индекс курения, уровень ОФВ1, степень бронхообструкции, результаты mMRS-теста, стаж курения, фенотип ХОБЛ) как в группе пациентов с ХОБЛ, так и в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

Литература / References

1. Воронина Л.П., Севостьянова И.В., Полунина Е.А., Полунина О.С. Влияние табакокурения на состояние сосудистого эндотелия, выраженность оксидативного стресса и воспалительной активации у больных с сочетанием бронхиальной астмы и ишемической болезни сердца. *Профилактическая медицина*. 2020;23(1):100–106. <https://doi.org/10.17116/profmed202023011100>
2. Прокофьева Т.В., Полунина О.С. Выраженность оксидативного стресса у больных с инфарктом миокарда на фоне ХОБЛ. *Вестник современной клинической медицины*. 2023;16(3):62–67. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2023.16\(3\).62-67](https://doi.org/10.20969/VSKM.2023.16(3).62-67)
3. Cazzola M.P., Clive P., Wedzicha J.A., Celli B.R. Use of thiols and implications for the use of inhaled corticosteroids in the presence of oxidative stress in COPD. *Respir. Res.* 2023;31(24):1:194. <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02500-8>
4. Зафираки В.К., Космачева Е.Д., Мирзаев С.Г., Шульженко Л.В., Рамазанов Д.М., Омаров А.А. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких у больных ишемической болезнью сердца ухудшает отдаленный прогноз после чрескожных коронарных вмешательств. *Кардиология*. 2021;61(11):24–32. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.11.n1820>
5. Орлова Е.А., Дорфман И.П., Орлов М.А., Абдуллаев М.А., Иванова С.В. Актуальные вопросы вакцинопрофилактики хронической обструктивной болезни легких в условиях современной клинической практики. *Астраханский медицинский журнал*. 2020;15(1):84–98. <https://doi.org/10.17021/2020.15.1.84.98>
6. Barnes P.J. Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Antioxidants* (Basel). 2022;11(5):965. <https://doi.org/10.3390/antiox11050965>
7. Nucera F., Mumby Sh., Paudel K.R. Role of oxidative stress in the pathogenesis of COPD. *Minerva Med.* 2022;113(3):370–404. <https://doi.org/10.23736/s0026-4806.22.07972-1>
8. Косякова Н.И., Акуленко М.В., Прохоренко И.Р. Клинико-иммунологические особенности и ферменты энергетического обмена клеток при ХОБЛ с частыми обострениями. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2022;8:25–31. <https://doi.org/10.17513/mjpi.13422>
9. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):25–39. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2539>
10. Chaulin A.M., Dupliakov D.V. Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):25–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2539>
11. Кесплери Э.В., Ахминеева А.Х., Полунина Е.А., Кузьмичев Б.Ю., Полунина О.С., Фалчари Р.А. Диагностическое значение изменений уровня белка Клото в крови у пациентов с инфарктом миокарда на фоне различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких. *Астраханский медицинский журнал*. 2020;15(4):49–56. <https://doi.org/10.17021/2020.15.4.49.56>
12. Прозоровская Ю.И., Костюшок Н.Я., Голубцова Г.А., Павлюченко И.И., Гусарук Л.Р. Особенности метаболических сдвигов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких различного фенотипа. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021;8(110):123–129.
13. Prozorovskaya Y.I., Kostyushok N.Y., Golubtsova G.A., Pavlyuchenko I.I., Gusaruk L.R. Features of metabolic shifts in patients with chronic obstructive pulmonary disease of different phenotype. *International Research Journal*. 2021;8(110):123–129. (In Russ.). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.110.8.060>
14. Fratta Pasini A.M., Stranieri C., Ferrari M. Oxidative stress and Nrf2 expression in peripheral blood mononuclear cells derived from COPD pa-

- tients: an observational longitudinal study. *Respir. Res.* 2020;21(1):37. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1292-7>
14. Zinellu E. Reliability and Usefulness of Different Biomarkers of Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020;14:4982324. <https://doi.org/10.1155/2020/4982324>
15. Котова О.О., Гассан Д.А., Сугайло И.Ю., Наумов Д.Е., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Оксидативный стресс в лейкоцитах периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2023;87:62–70. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-62-70>
- Kotova O.O., Gassan D.A., Sugaylo I.Yu., Naumov D.E., Gorchakova Y.G., Sheludko E.G. Oxidative stress in peripheral blood leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2023;(87):62–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-62-70>
16. Джумабаева С.Э., Джумабаев Э.С., Валиева М.Ю. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких и их маркеры воспаления. *Экономика и социум. Электронное периодическое издание.* 2021;3(82):515–519. URL: https://www.iupr.ru/files/ugd/b06fdc_14f255a34a594d768f8e91dec70bbe48.pdf?index=true (27.12.2025).
- Dzhumabaeva S.E., Dzhumabaev E.S., Valieva M.Y. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and their inflammatory markers. *Ekonomika i sotsium. Electronic periodical publication.* 2021;3(82):515–519. (In Russ.). https://www.iupr.ru/files/ugd/b06fdc_14f255a34a594d768f8e91dec70bbe48.pdf?index=true (27.12.2025).
17. Müllerová H., Marshall J., de Nigris E., Varghese P., Pooley N., Embleton N. et al. Association of COPD exacerbations and acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2022;16:1753466622113647. <https://doi.org/10.1177/1753466622113647>
18. Кузьмичев Б.Ю., Полунина О.С., Полунина Е.А. Частота встречаемости гипергомоцистеинемии среди пациентов с инфарктом миокарда на фоне различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких. *ЭНИ Забайкальский медицинский вестник.* 2020;1:33–40.
- Kuzmichev B.Yu., Polunina O.S., Polunina E.A. Frequency of hyperhomocysteinemia occurrence among patients with myocardial infarction against the background of different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *ENI Zabaikalskiy Medical Bulletin.* 2020;1:33–40. (In Russ.).
19. Perticone M., Maio R., Caroleo B., Suraci E., Corrao S., Sesti G. Perticone F.COPD significantly increases cerebral and cardiovascular events in hypertensives. *Sci. Rep.* 2021;11(1):7884. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.033882>

Информация о вкладе авторов

Полунина О.С. – разработка концепции исследования, интерпретация полученных результатов, утверждение окончательной версии для публикации.

Прокофьева Т.В. – участие в разработке концепции исследования, написание протокола, статистическая обработка полученных данных.

Остроухова Э.В. – подготовка и редактирование текста рукописи.

Севостьянова И.В. – участие в разработке концепции исследования, техническое оформление текста рукописи, оформление сопроводительных документов.

Белякова И.С. – сбор материала, создание и работа с базой данных, интерпретация полученных результатов.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи, согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Остроухова Элина Валерьевна, старший лаборант, кафедра внутренних болезней, педиатрический факультет, Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия.

E-mail: kesplerialina@mail.ru.

Полунина Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, заведующий кафедрой внутренних болезней, педиатрический факультет, Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-8299-6582>.

E-mail: admed@yandex.ru.

Прокофьева Татьяна Васильевна, д-р мед. наук, доцент, кафедра внутренних болезней, педиатрический факультет, Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-3260-2677>.

E-mail: prokofeva-73@inbox.ru.

Севостьянова Ирина Викторовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра внутренних болезней, педиатрический факультет, Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, <http://orcid.org/0000-0002-0635-3494>.

E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

Белякова Ирина Сергеевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра внутренних болезней, педиатрический факультет, Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия.

E-mail: irinka150911@rambler.ru.

 **Прокофьева Татьяна Васильевна**,

[e-mail: prokofeva-73@inbox.ru](mailto:prokofeva-73@inbox.ru).

Information on author contributions

Polunina O.S. – study concept, obtained results interpretation, approval of the final version for publication.

Prokofieva T.V. – study concept, protocol writing, statistical processing of the obtained data.

Ostroukhova E.V. – manuscript preparation and editing.

Sevostyanova I.V. – study concept, technical design of the manuscript, design of accompanying documents.

Belyakova I.S. – material collection, creation and work with the database, interpretation of the results obtained.

All authors gave final consent to the submission of the manuscript, agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Information about the authors

Elina V. Ostroukhova, Senior Laboratory Assistant, Department of Internal Medicine, Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.

E-mail: kesplerialina@mail.ru.

Olga S. Polunina, Dr. Sci. (Med.), Head of Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-8299-6582>.

E-mail: admed@yandex.ru.

Tatiana V. Prokofieva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-3260-2677>.

E-mail: prokofeva-73@inbox.ru.

Irina V. Sevostyanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-0635-3494>.

E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

Irina S. Belyakova, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.

E-mail: irinka150911@rambler.ru.

 **Tatiana V. Prokofieva**, e-mail: prokofeva-73@inbox.ru.

Received 30.05.2024;
review received 29.09.2024;
accepted for publication 04.12.2024.

Поступила 30.05.2024;
рецензия получена 29.09.2024;
принята к публикации 04.12.2024.

Хроническая болезнь почек у больных резистентной артериальной гипертензией: связь с клиническим профилем и жировыми депо

А.А. Попова, И.В. Зюбанова, Н.И. Рюмшина, В.Ф. Мордовин,
В.А. Личикаки, М.А. Манукян, Е.И. Солонская, С.А. Хунхинова,
И.А. Скомкина, С.А. Афанасьев, Т.Ю. Реброва, А.М. Гусакова,
В.В. Руденко, А.Ю. Фальковская

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ),
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Введение. Хроническая болезнь почек (ХБП) и артериальная гипертензия (АГ), особенно ее резистентные формы, – два тесно связанных и взаимноотягощающих друг друга заболевания. Патопфизиология формирования ХБП у больных резистентной АГ сложна и не ограничивается негативным влиянием гемодинамических, метаболических, нейрогормональных и провоспалительных факторов. Общим патопфизиологическим механизмом развития обоих заболеваний служит висцеральное ожирение, оказывающее как системные, так и локальные негативные эффекты. Тем не менее, различные аспекты почечного повреждения у больных резистентной АГ нуждаются в дальнейшем изучении, а их понимание может открыть новые возможности для комплексного подхода к нефропротекции.

Цель: изучить взаимосвязь ХБП у больных резистентной АГ с клиническими данными, размерами системных и локальных жировых депо, а также маркерами симпатической активности.

Материал и методы. В рамках сравнительного поперечного исследования с использованием доступных МРТ-изображений абдоминальной области и забрюшинного пространства (1,5 Тл) проанализированы данные 63 пациентов с резистентной АГ: 19 больных с ХБП С3 (основная группа) и 44 пациента без ХБП (группа сравнения). Всем пациентам проводили обследования согласно стандартам оказания медицинской помощи, которые были дополнены расчетом антропометрических показателей, измерением цистатина С и суточным мониторингом артериального давления (АД). По данным МРТ измеряли размеры почек и жировых депо абдоминальной зоны (толщину и площадь подкожной и висцеральной жировой ткани (S ПКЖТ и ВЖТ), толщину паранефральной жировой ткани (ПНЖТ)). Активность симпатoadренальной системы (САС) оценивали по уровню катехоламинов в крови и моче, β -адренореактивности мембран эритроцитов и вариабельности систолического АД (САД).

Результаты. Пациенты с ХБП отличались от больных без ХБП более старшим возрастом, более высокими значениями пульсового АД ($p = 0,005$), гликемии натощак ($p = 0,007$), меньшими размерами почек ($p = 0,046$), более высокими показателями S ВЖТ ($p = 0,025$), толщины ПНЖТ ($p = 0,013$) и более низкими значениями отношения диаметра почки/ПНЖТ ($p = 0,022$). Межгрупповых различий по антропометрическим индексам, толщине ПКЖТ и маркерам симпатической активности выявлено не было. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) имело количественные связи с увеличением толщины ПНЖТ и процентного содержания жировой ткани ($r = -0,27$; $p < 0,05$ для обеих групп)). Повышение уровня мочевой кислоты коррелировало с возрастанием площади ВЖТ, толщины ПНЖТ и комплекса антропометрических показателей.

Выводы. Наличие ХБП у больных резистентной АГ ассоциируется не только с возрастом, повышением пульсового АД и гликемии натощак, но и с увеличением размеров висцеральных жировых депо. Снижение функционального состояния почек напрямую взаимосвязано с увеличением жировой ткани в паранефральной области, процентного содержания жировой ткани и повышением сосудистой жесткости.

Ключевые слова:

хроническая болезнь почек; дисфункция почек; резистентная артериальная гипертензия; висцеральная жировая ткань; паранефральная жировая ткань; антропометрические индексы; симпатическая активность; β -адренореактивность; катехоламины.

Финансирование:	гос. задание НИИ кардиологии Томского НИМЦ № 122020300043-1 от 03.02.2022 г.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 210 от 18.02.2021 г.).
Для цитирования:	Попова А.А., Зюбанова И.В., Рюмшина Н.И., Мордовин В.Ф., Личикаки В.А., Манукян М.А., Солонская Е.И., Хунхинова С.А., Скомкина И.А., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Гусакова А.М., Руденко В.В., Фальковская А.Ю. Хроническая болезнь почек у больных резистентной артериальной гипертензией: связь с клиническим профилем и жировыми депо. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(1):147–158. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-147-158 .

Renal dysfunction in patients with resistant hypertension: association with clinical profile and fat depots

Anastasia A. Popova, Irina V. Zyubanova, Nadezhda I. Ryumshina, Victor F. Mordovin, Valeria A. Lichikaki, Musheg A. Manukyan, Ekaterina I. Solonskaya, Simzhit A. Khunxinova, Irina A. Skomkina, Sergei A. Afanasiev, Tatiana Yu. Rebrova, Anna M. Gusakova, Veronica V. Rudenko, Alla Yu. Falkovskaya

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС),
111a, str. Kievskaya, Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Introduction. Chronic kidney disease (CKD) and arterial hypertension (AH), especially its resistant forms, are two closely related and mutually aggravating diseases. The pathophysiology of CKD development in patients with resistant AH is complex and is not limited to the negative impact of hemodynamic, metabolic, neurohormonal and proinflammatory factors. The common pathophysiological mechanism of development of both diseases is visceral obesity, which has both systemic and local negative effects. However, aspects of kidney damage in patients with resistant AH (RAH) require further study, and their understanding may open up new possibilities in a comprehensive approach to nephroprotection.

Aim: To study the relationship between a decrease in the functional state of the kidneys in patients with resistant hypertension and clinical data, the size of systemic and local fat depots, as well as markers of sympathetic activity.

Material and Methods. Sixty-three patients with RAH were included in comparative cross-sectional study. CKD C3 was documented in 19 patients (30%). Magnetic resonance imaging (MRI) (1.5 Tesla) was used to assess the sizes of kidney and abdominal fat depots (thickness and area of subcutaneous and visceral adipose tissue (S SAT and VAT), paranephral adipose tissue thickness (PRAT). In addition to routine examinations, patients underwent measurement of cystatin C levels in the blood and 24-hour blood pressure monitoring. Activity of sympathetic nervous system was assessed by catecholamine's measuring in urine and blood tests, beta-adrenergic membrane reactivity (β -ARM) of erythrocytes, and systolic BP variability.

Results. Patients with CKD compared to patients without CKD were older, higher pulse BP levels ($p = 0.005$), fasting glucose ($p = 0.007$), had smaller kidney sizes ($p = 0.046$), S VAT ($p = 0.025$) and PRAT thickness ($p = 0.013$), and lower kidney diameter/PRAT ratio ($p = 0.022$). No intergroup differences were found in anthropometric indices, SAT thickness and markers of sympathetic activity. Decreased estimated glomerular filtration rate (eGFR) had quantitative associations with increased PRAT thickness and percent adipose tissue (AT) ($r = -0.27$, $p < 0.05$ for both)). High uric acid levels correlated with increased S VAT, PRAT thickness and a set of anthropometric parameters.

Conclusions. The presence of CKD in patients with RAH is associated not only with age, an increase in pulse BP and fasting glucose, but also with an increase in the size of visceral fat depots, and a decrease in the functional state of the kidneys is directly related to an increase in adipose tissue in the perirenal region, the percentage of adipose tissue and an increase in vascular stiffness.

Keywords:

chronic kidney disease; kidney dysfunction; hypertension; resistant hypertension; visceral fat; paranephral adipose tissue; anthropometric indices; sympathetic activation; beta-adrenergic reactivity; catecholamines.

Funding:	the reported study was funded by the expense of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; registration 122020300043-1 dated 03.02.2022.
Compliance with ethical principles:	an informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (protocol № 210 from 18.02.2021).
For citation:	Popova A.A., Zyubanova I.V., Ryumshina N.I., Mordovin V.F., Lichikaki V.A., Manukyan M.A., Solonskaya E.I., Khunkhinova S.A., Skomkina I.A., Afanasiev S.A., Rebrova T.Yu., Gusakova A.M., Rudenko V.V., Falkovskaya A.Yu. Renal dysfunction in patients with resistant hypertension: association with clinical profile and fat depots. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(1):147–158. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-147-158 .

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) является глобальной медико-социальной проблемой современного мира. К лидирующим причинам ХБП относятся артериальная гипертензия (АГ), особенно ее резистентные формы, а также сахарный диабет 2-го типа (СД2). По данным ряда эпидемиологических исследований, до 72% больных с терминальными стадиями ХБП страдают АГ и/или СД2 [1]. АГ встречается у 85,7% пациентов с ХБП С2–С4 стадий, из которых на долю резистентной АГ приходится 40,4%. При этом резистентная АГ и ХБП взаимно отягощают друг друга, и причинно-следственная природа этих отношений носит двунаправленный характер. Патофизиология формирования ХБП у больных резистентной АГ сложна и не ограничивается негативным влиянием гемодинамических, метаболических, нейрогормональных и провоспалительных факторов. Самостоятельную роль в процессах почечного повреждения играет повышение сосудистой жесткости, вызывающей баротравму клубочков усиленными пульсовыми флюктуациями [2].

Существенное значение в развитии обоих заболеваний имеет висцеральное ожирение, оказывающее как системные, так и локальные негативные эффекты. Частота ХБП при ожирении варьирует в диапазоне от 6,5 до 20,5% [1], а частота ожирения при резистентной АГ превышает 60%. За последние 40 лет распространенность ожирения во всем мире возросла в 3 раза и достигла масштабов эпидемии. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ3, 30,1% мужчин и 36,7% женщин в возрасте от 35 до 64 лет страдают общим ожирением. Абдоминальное ожирение зарегистрировано у 30% мужчин и 50,5% женщин [3]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, ожирение – это сложное многофакторное хроническое метаболическое заболевание, в основе которого лежит избыточное накопление жировой ткани в подкожном слое, брюшной полости, а также забрюшинном пространстве (висцеральная жировая ткань). Доказано, что абдоминальное ожирение является самостоятельным фактором кардиоваскулярного и почечного риска, необратимо ухудшающим функциональное состояние почек. При этом увеличение локального околопочечного жирового депо может иметь большее значение для структурно-функционального состояния почек, чем общее ожирение [4].

К механизмам повреждающего влияния паранефральной жировой ткани (ПНЖТ) на почку в первую очередь относится прямая механическая компрессия почечной паренхимы разросшейся жировой клетчаткой. Следствием такой компрессии служит снижение внутривисцерального кро-

вотока, замедление канальцевого транспорта и усиление реабсорбции натрия с повышением секреции ренина и нарушением водно-солевого гомеостаза. Увеличение жировой ткани в почечном синусе вызывает сдавление почечных сосудов, что сопровождается ишемией почки и повышением АД.

Следующим механизмом является липотоксичность. Гиперпродукция свободных жирных кислот увеличенной жировой клетчаткой приводит к повышению концентрации их метаболитов (таких как церамиды), оказывающих как прямое липотоксичное действие на почки, так и посредством формирования эндотелиальной дисфункции. Негативное влияние жировой ткани на почку может быть опосредовано метаболическими факторами, сопровождающими увеличение объема околопочечного жира: повышением уровней инсулина, глюкозы, триглицеридов и мочевой кислоты. Повреждающим действием на почки обладают и вырабатываемые жировой тканью провоспалительные цитокины и адипокины (интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), лептин.

Поскольку неблагоприятный кардиоваскулярный прогноз в большей степени связан с висцеральным, а не с общим ожирением, высказываются предположения, что новые антропометрические индексы (индекс общего и висцерального ожирения, индекс формы тела, вычисление относительной жировой массы) дают более точное представление о содержании жира в организме, чем индекс массы тела (ИМТ). Однако данные о зависимости дисфункции почек от размеров системных и локальных жировых депо абдоминальной области у больных резистентной АГ до настоящего времени отсутствуют.

Кроме того, существенное значение в патофизиологии почечного повреждения принадлежит гиперактивации симпатoadrenalовой системы (САС) [5]. Наиболее доступным, простым и безопасным методом оценки состояния САС служит определение метанефринов и норметанефринов в крови и суточной моче. Плазменный уровень норадреналина был определен как независимый предиктор смертности, а также фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов на гемодиализе [6]. Другим индикатором тонуса САС может быть выраженность ответа на адренергический стимул, так как количество и чувствительность β -адренорецепторов, являющихся неотъемлемой ее частью, закономерно меняется в зависимости от частоты и интенсивности воздействия на них катехоламинов. Степень десенситизации β -адренорецепторов можно оценить методом определения уровня β -адренореактивности мембран эритроцитов (β -АРМ). Метод, разработанный Р.И. Стрюк и И.Г. Длус-

ской [7], основан на ингибировании гемолиза эритроцитов, помещенных в гипоосмотическую среду с помощью добавления β -адреноблокатора, который защищает их от разрушения в гипоосмотическом буфере. При этом значение β -АРМ будет увеличиваться в ответ на уменьшение количества функционально активных β -адренорецепторов на поверхности клеток, что может расцениваться как увеличение системной активности САС. Так, ранее было показано, что увеличение уровня β -АРМ является предиктором прогрессирования ХСН у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, а после катетерной аблации фибрилляции предсердий, напротив, отмечалось его снижение. Выявлено существенное повышение уровня β -АРМ у больных резистентной АГ относительно условной нормы, предложенной авторами метода [8]. Среди инструментальных маркеров активности САС следует отметить повышение вариабельности АД. Вместе с тем влияние повышения активности САС на прогрессирование почечной дисфункции у больных резистентной АГ ранее не изучалось. Таким образом, сложная патофизиология почечного повреждения у больных резистентной АГ остается недостаточно исследованной, тогда как ее понимание может открыть новые возможности для комплексного подхода к нефропротекции.

Цель исследования: изучить взаимосвязь ХБП у больных резистентной АГ с клиническими данными, размерами системных и локальных жировых депо, а также маркерами симпатической активности.

В основу исследования положена гипотеза о том, что у больных резистентной АГ нарушение функционального состояния почек в большей степени связано с увеличением жировой ткани в паранефральной области, чем с выраженностью общего и абдоминального ожирения или антропометрическими индексами, а также ассоциируется с более высокими показателями АД и активностью САС.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Для анализа использованы данные 63 пациентов с резистентной АГ. Выборка была разделена на 2 группы в зависимости от наличия и отсутствия ХБП, что позволило провести сравнительное поперечное исследование. Основную группу составили 19 пациентов с ХБП С3, группу сравнения – 44 больных без ХБП.

Критерии включения в исследование:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 40 до 80 лет с истинной резистентной АГ, согласно действующим национальным клиническим рекомендациям, включенные в регистр ренальной денервации (RED) с 2011 по 2021 гг.¹
2. Наличие подписанного информированного согласия и доступных МРТ-изображений брюшной и забрюшинной областей.

Критерии невключения:

1. Симптоматический характер АГ.
2. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин/1,73м² (формула СКД-EPI).
3. Беременность.
4. Хронические воспалительные и онкологические заболевания почек.

5. Невозможность проведения магнитно-резонансного исследования вследствие сопутствующих заболеваний или состояний, наличия имплантированных устройств, несовместимых с МРТ.

Всем пациентам проводили клинико-инструментальное и лабораторное исследование, измеряли антропометрические показатели (рост, вес, окружность талии (ОТ), ИМТ).

Дополнительно вычисляли следующие антропометрические индексы:

1) Индекс центрального ожирения (ИЦО):

$$\text{ИЦО} = \text{ОТ (см)} / \text{рост (см)},$$

где ОТ – окружность талии (см) (норма: < 0,6).

2) Индекс висцерального ожирения (ИВО):

$$\text{ИВО} = (\text{ОТ} / (39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ}))) \times (\text{ТГ} / 1,03) \times (1,31 / \text{ХС ЛВП})$$
 – для мужчин,

$$\text{ИВО} = (\text{ОТ} / (36,58 + (1,89 \times \text{ИМТ}))) \times (\text{ТГ} / 0,81) \times (1,52 / \text{ХС ЛВП})$$
 – для женщин,

где ОТ – окружность талии (см), ИМТ – индекс массы тела (кг/м²), ТГ – уровень триглицеридов крови (ммоль/л), ХС ЛВП – уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ммоль/л) (норма: 42–52 года – 1,92; 52–66 лет – 1,93; 66 лет – 2,00).

3) Индекс формы тела (ИФТ):

$$\text{ИФТ} = \text{ОТ} / (\text{ИМТ}^{2/3} \times \text{рост}^{1/2}),$$

где ОТ – окружность талии (см), ИМТ – индекс массы тела (кг/м²).

4) Относительную жировую массу (ОЖМ):

$$\text{ОЖМ} = 64 - (20 \times (\text{рост} / \text{ОТ})) + (12 \times \text{пол}),$$

где ОТ – окружность талии (см), пол = 0 – для мужчин и = 1 – для женщин (норма: 41–60 года – 11–22%; 61–79 лет – 13–25% – для мужчин; 41–60 года – 23–35%; 61–79 лет – 24–36% – для женщин).

5) Процентное содержание жировой ткани (%ЖТ) с помощью уравнения Deurenberg:

$$\% \text{ЖТ} = 1,2 (\text{ИМТ}) + 0,23 (\text{возраст}) - 10,8 (\text{пол}) - 5,4,$$

где ИМТ – индекс массы тела (кг/м²), возраст – число полных лет, пол = 1 – для мужчин и = 0 – для женщин (норма: 15–20% – у мужчин; 5–30% – у женщин).

Суточное мониторирование АД проводили с использованием систем автоматического измерения АД АВРМ-04 (Meditech, Венгрия), ВРLab (ООО «Петр Телегин», Россия) на плечевой артерии одной руки в течение 24 ч с интервалами 15 мин в дневное и 30 мин в ночное время.

Забор крови осуществляли из кубитальной вены утром натощак. В общеклинической лаборатории определяли уровни креатинина и мочевой кислоты, параметры липидного спектра крови. СКФ рассчитывали по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) на основе измерения креатинина крови. Методом иммуноферментного анализа выполняли количественное определение цистатина С (наборы BioVendor, США), свободного метанефрина и норметанефрина в плазме крови (наборы LDN Labor Diagnostika Nord, Германия) и суточной моче (наборы IBL International GmbH,

¹ Регистр ренальной денервации (RED). Пекарский С.Е., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Зюбанова И.В., Цой Е.И., Манукян М.А. и др. Свидетельство о регистрации базы данных RU 2021621773, 19.08.2021. Заявка № 2021621655 от 13.08.2021.

Германия). β -АРМ определяли, используя наборы реагентов БЕТА-АРМ-АГАТ (ООО «Агат-Мед», Россия), согласно инструкциям производителей.

Гиперурикемией считали уровень мочевой кислоты более 360 мкмоль/л вне зависимости от пола [9].

Данные о размерах почек и абдоминальных жировых депо получали по результатам МРТ-исследования на высокопольном томографе с индукцией магнитного поля, равной 1,5 Тл (Titan Vantage, Toshiba, 2010, Япония), которое выполняли в рамках расширенного обследования больных резистентной АГ для исключения симптоматического характера АГ. Исследование проводили в положении пациента лежа на спине с расположенными вдоль тела руками в аксиальной и коронарной проекциях с синхронизацией по дыханию. Область сканирования включала расстояние от купола диафрагмы до входа в малый таз. Обработку изображений выполняли с использованием программных средств 3D Slicer 4.9.0 (2018) и Centricity Universal Viewer v.6.0 (GE, 2020) на базе Центра коллективного пользования «Медицинская геномика». Обведение жировой ткани было полуавтоматическим, согласно подобранному диапазону интенсивности МР-сигнала, соответствующего жировой ткани с ручной корректировкой по необходимости. Были определены следующие показатели:

- Площадь висцеральной (S ВЖТ) и подкожной жировой ткани (S ПЖТ), которую измеряли отдельно на аксиальных изображениях на уровне L4-L5 с помощью выделения диапазона интенсивности МР-сигнала, соответствовавшего жировой ткани (рис. 1А).
- Диаметр почки (передне-задний размер почки), оцененный на уровне почечной вены.
- Толщина ПНЖТ, рассчитанная как разность между диаметром Герота (расстояние между листками фасции Герота на уровне почечной вены) и диаметром почки.
- Толщина ПКЖТ, определенная на уровне пупка.
- ПНЖТ/ПКЖТ.
- Размер почки/толщина ПНЖТ (рис. 1Б).

Методика измерения размеров жировых депо представлена на рисунке 1.

Статистическую обработку данных проводили в пакете программ STATISTICA 10. Нормальность распределения количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Нормально распределенные количественные показатели представлены средним значением (M) и стандартным отклонением (SD), $M \pm SD$. При отсутствии нормального распределения – медианой (Me) и межквартильным промежутком [LQ; UQ]. Для сравнения нормально распределенных количественных показателей в двух независимых группах использовали *t*-критерий Стьюдента, при отсутствии нормального распределения – критерий Манна – Уитни. Категориальные показатели в двух независимых группах сравнивали с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Для выявления статистически значимых корреляционных связей количественных показателей использовали коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

Сравнение больных резистентной АГ с наличием и отсутствием ХБП

В общей группе больных резистентной АГ частота

ХБП составила 30%. Сравнение клинико-демографических показателей больных с наличием и отсутствием ХБП отражено в таблице 1. Из нее следует, что обе группы были сопоставимы по основным клиническим признакам, за исключением более старшего возраста, более высокого уровня базальной гликемии и незначимо более высокой частоты ишемической болезни сердца и СД2 в группе с ХБП. Частота ожирения и ее отдельных степеней в обеих группах не имела значимых отличий. В соответствии с принципом деления пациентов на группы у больных ХБП уровни креатинина и цистатина крови были ожидаемо выше, а рСКФ ниже, чем у пациентов без ХБП. В группе с ХБП частота гиперурикемии была незначимо выше. Несмотря на то, что практически все больные ХБП принимали статины, а в группе без ХБП их получали только 61% пациентов, показатели липидного спектра крови были сопоставимыми. В обеих группах частота использования основных классов антигипертензивных средств не имела значимых отличий.

Различий по уровню среднесуточного систолического АД (САД), вариабельности частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД, а также суточных индексов АД выявлено не было, за исключением более низкого уровня диастолического АД (ДАД) и, соответственно, более высокого пульсового АД у пациентов с ХБП (табл. 2). Средние показатели вариабельности как САД, так и ДАД превышали диапазон нормальных значений вне зависимости от наличия либо отсутствия ХБП.

Уровни метанефринов и норметанефринов крови и мочи в сравниваемых группах не отличались, а их средние значения оставались в пределах референсных значений, за исключением норметанефринов крови (278,4 пг/мл у пациентов с ХБП, 336,7 пг/мл у пациентов без ХБП, референсная норма: < 190 пг/мл). Частота повышения норметанефринов крови в обеих группах составила около 50% без значимых межгрупповых различий, тогда как повышение β -АРМ имело место у подавляющего большинства больных обеих групп и составило 79%.

Анализ антропометрических данных, представленный в таблице 1, показал сопоставимо высокую частоту общего и абдоминального ожирения в обеих группах. Средние значения антропометрических индексов у пациентов в зависимости от наличия либо отсутствия ХБП не отличались, за исключением ИВО (табл. 3).

При сравнении размеров жировых депо, согласно данным МРТ, было установлено, что в группе с ХБП размеры висцеральных жировых депо (S ВЖТ, толщина ПНЖТ) были больше, чем в группе без ХБП, тогда как размеры подкожных жировых депо значимо не отличались. Линейные размеры почек и отношение диаметра почки к ПНЖТ у пациентов с ХБП, напротив, оказались меньше, чем у больных без ХБП (рис. 2).

В общей группе больных рСКФ была связана с размерами почек, околопочечных жировых депо. Коэффициенты корреляции рСКФ с толщиной ПНЖТ (рис. 3), диаметром почки и их отношением составили соответственно $r = -0,27$; $r = 0,36$; $r = 0,30$; $p < 0,05$.

Дополнительно установлена прямая количественная взаимосвязь уровня цистатина С с площадью ВЖТ ($r = 0,36$; $p < 0,05$).

Статистически значимых корреляционных связей рСКФ с массой тела, ОТ, ИМТ и другими антропометрическими индексами выявлено не было, за исключением взаимосвязи с %ЖТ ($r = -0,26$; $p < 0,05$). Значения рСКФ

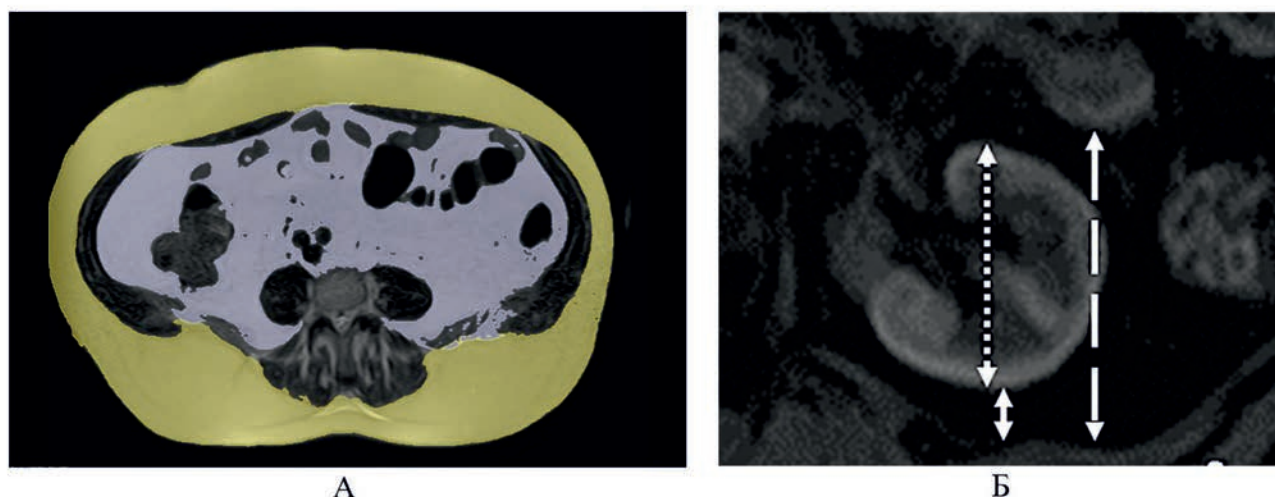


Рис. 1. Измерение абдоминальных и почечных жировых депо с использованием магнитно-резонансной томографии: А – иллюстрация полуавтоматического определения площади подкожной и висцеральной абдоминальной жировой ткани, Б – методика измерения линейных размеров паранефральной жировой ткани

Примечание: А – МРТ абдоминального жира, аксиальное изображение, взвешенное по T2 на уровне диска L4–L5. Программное обеспечение позволяет провести автоматический расчет площади подкожной и висцеральной жировой ткани в соответствии с подобранным диапазоном интенсивности МР-сигнала, соответствующего жировой ткани. На данном изображении подкожная жировая ткань окрашена желтым цветом ($S = 211 \text{ см}^2$), висцеральная жировая ткань – сиреневым цветом ($S = 160 \text{ см}^2$). Б – магнитно-резонансная томография почек, аксиальное изображение T1-FS на уровне левой почечной вены. Частая пунктирная стрелка – диаметр почки; редкая пунктирная стрелка – диаметр Герота; сплошная стрелка – толщина паранефрии (расстояние от задней почечной капсулы до задней брюшной стенки, норма – менее 1 см).

Fig. 1. Measurement of abdominal and renal fat depots using magnetic resonance imaging (MRI): А – illustration of semi-automated determination of subcutaneous and visceral abdominal adipose tissue area, Б – methodology for measuring the linear dimensions of PRAT

Note: А – MRI of abdominal fat, T2-weighted axial image at the L4–L5 disc level. The software allows for automatic calculation of the area of subcutaneous and visceral adipose tissue in accordance with the selected MRI signal intensity range corresponding to the adipose tissue. In this image, subcutaneous adipose tissue is colored yellow ($S = 211 \text{ cm}^2$) and visceral adipose tissue is colored lilac ($S = 160 \text{ cm}^2$). Б – MRI of the kidneys, T1-FS axial image at the level of the left renal vein. Frequently dotted arrow - kidney diameter; rare dotted arrow – diameter of Herot's fascia; solid arrow – paranephral adipose tissue thickness (distance from the posterior renal capsule to the posterior abdominal wall, normal is less than 1 cm).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатели	Общая группа, $n = 63$	ХБП (+), $n = 19$	ХБП(-), $n = 44$	p
Мужской пол, n (%)	30	8 (42)	22 (50)	0,729
Возраст, лет ($M \pm SD$)	67,4 \pm 8,6	71,2 \pm 5,1	65,7 \pm 9,3	0,0004
Продолжительность АГ, лет ($M \pm SD$)	20,2 \pm 11	21,5 \pm 15,7	19,7 \pm 10,6	0,633
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	37 (61)	16 (84)	21 (47)	0,185
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	36 (52)	17 (89)	19 (43)	0,09
Общее ожирение, n (%)	48 (82)	14 (74)	34 (77)	0,910
Абдоминальное ожирение, n (%)	57 (95)	16 (84)	41 (93)	0,802
ХБП	19 (31)	19 (31)		
С3а	11 (18)	11 (18)	0	–
С3б	8 (12)	8 (12)		
АД (САД/ ДАД), мм рт. ст. ($M \pm SD$)	157,7 \pm 15,4/ 86,3 \pm 13,6	157,6 \pm 15,6/// 81,7 \pm 11,9	157,7 \pm 15,5/// 88,4 \pm 13,9	0,897/ 0,073
ИМТ, кг/м ² ($M \pm SD$)	34,5 \pm 5,1	35,9 \pm 6,2	33,8 \pm 4,5	0,147
Ожирение 1-й степени, n (%)	22 (36)	7 (37)	15 (35)	0,890
Ожирение 2-й степени, n (%)	21 (68)	5 (53)	16 (74)	0,413
Ожирение 3-й степени, n (%)	7 (24)	4 (32)	3 (21)	0,650
Глюкоза крови натощак, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	7,3 [6; 7,4]	7,6 [6,4; 9,5]	6,5 [6,1; 7,0]	0,007
Общий холестерин, ммоль/л ($M \pm SD$)	4,9 \pm 1,2	4,84 \pm 1,26	4,85 \pm 1,19	0,994
ЛВП, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	2,0 [1,3; 2,4]	1,62 [1,24; 1,94]	1,64 [1,29; 2,67]	0,410
ЛНП, ммоль/л ($M \pm SD$)	1,2 [0,9; 1,2]	1,06 [0,88; 1,24]	1,05 [0,82; 1,37]	0,132
Мочевая кислота, мкмоль/л ($M \pm SD$)	2,6 \pm 1	2,39 \pm 1,93	2,60 \pm 1,18	0,789
Частота гиперурикемии (> 360 мкмоль/л), n (%)	377,9 \pm 90	372,9 \pm 74,4	381,5 \pm 94,3	0,852
Цистатин С, Me [Q25; Q75]	821,0 \pm 290,8	867,3 [722,6; 1155,9]	740,8 [624,3; 895,2]	0,040
Креатинин, мкмоль/л, Me [Q25; Q75]	90,9 [74; 109,5]	112,5 [105; 131,5]	81,4 [72; 90]	< 0,05
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² ($M \pm SD$)	70,5 \pm 19,6	50,0 \pm 8,6	82,4 \pm 13,0	0,0000
Количество антигипертензивных препаратов, Me [Q25; Q75]	4,3 \pm 1,1	4 [3; 5]	4 [3; 5]	0,551
ИАПФ/сартаны, n (%)	61 (98)	18 (95)	43 (100)	0,306

Окончание таблицы 1.

End of the table 1.

Бета-блокаторы, n (%)	48 (77)	15 (76,2)	33 (76,7)	0,51
АК, n (%)	50 (81)	13 (68)	37 (86)	0,111
Дуретики, n (%)	58 (97)	17 (94)	41 (98)	0,551
Верошпирон, n (%)	29 (47)	9 (47)	20 (47)	0,958
Другие, n (%)	17 (28)	5 (28)	12 (29)	0,959
Прием статинов, n (%)	45 (73)	18 (95)	27 (61)	0,288
Прием ингибиторов ксантинооксидазы, n (%)	1	2	0	–

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек, АД – артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ТГ – триглицериды, ЛВП – липопротеины высокой плотности, ЛНП – липопротеины низкой плотности, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АК – антагонисты кальция.

Таблица 2. Показатели суточного мониторинга артериального давления

Table 2. Parameters of 24-hour blood pressure monitoring

Показатели	ХБП (+), n = 19	ХБП(-), n = 44	p
24-САД, мм рт. ст., M ± SD	160,9 ± 18,4	158,6 ± 15,0	0,553
24-ДАД, мм рт. ст., M ± SD	82,3 ± 10,8	90,2 ± 13,1	0,010
24-Пульсовое АД, мм рт. ст., M ± SD	78,6 ± 17,7	68,4 ± 13,7	0,005
24-ЧСС, уд/мин, M ± SD	65,3 ± 7,8	67,2 ± 9,9	0,380
Вариабельность САД, мм рт. ст., M ± SD	17,5 ± 5,3	17,5 ± 5,0	0,976
Вариабельность ДАД, мм рт. ст., M ± SD	12,0 ± 3,9	12,3 ± 3,7	0,814
Вариабельность ЧСС, уд/мин, M ± SD	6,9 ± 1,7	7,8 ± 3,2	0,188
Суточный индекс САД, %, M ± SD	4,7 ± 8,4	6,6 ± 7,6	0,312
Суточный индекс ДАД, %, M ± SD	10,8 ± 8,6	11,6 ± 8,7	0,696

Примечание: АД – артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 3. Сравнение антропометрических индексов у больных резистентной артериальной гипертензией с наличием и отсутствием хронической болезни почек

Table 3. Comparison of anthropometric parameters in patients with resistant hypertension with and without CKD

Показатели	ХБП (+), n = 19	ХБП(-), n = 44	p
Индекс центрального ожирения, M ± SD	0,6 ± 0,08	0,6 ± 0,09	0,752
Индекс висцерального ожирения, Me [Q25; Q75]	1,7 [0,8; 2,2]	0,8 [0; 1,4]	0,003
Индекс формы тела, M ± SD	0,08 ± 0,005	0,08 ± 0,006	0,988
Относительную жировую массу, %, Me [Q25; Q75]	37,9 [29,9; 45,3]	38,2 [30,4; 46,5]	0,737
Процентное содержание жировой ткани, %, M ± SD	43,5 ± 9,6	44,1 ± 11,3	0,842

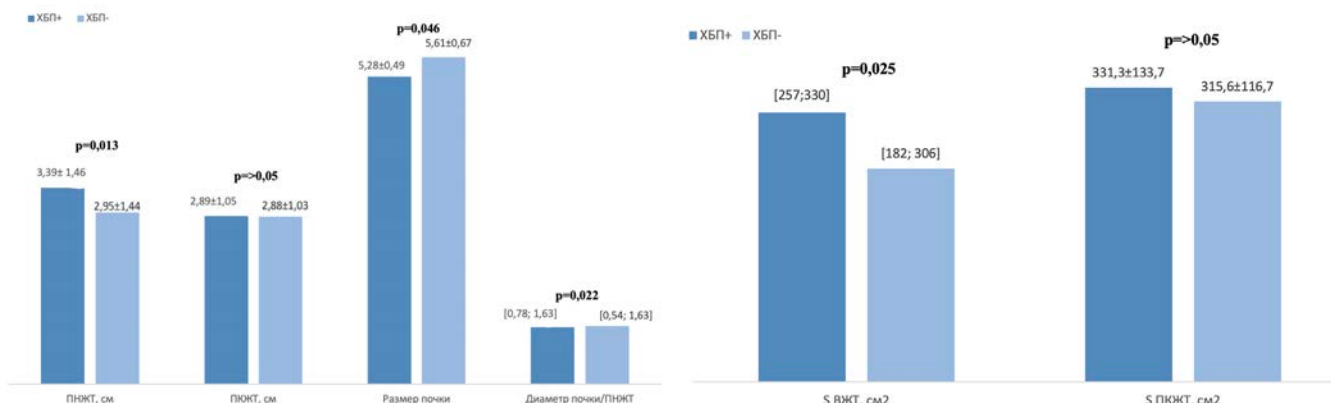


Рис. 2. МРТ-показатели параметров жировой ткани и почек у пациентов с наличием и отсутствием хронической болезни почек
Fig. 2. MRI parameters of adipose tissue and kidney in patients with and without CKD

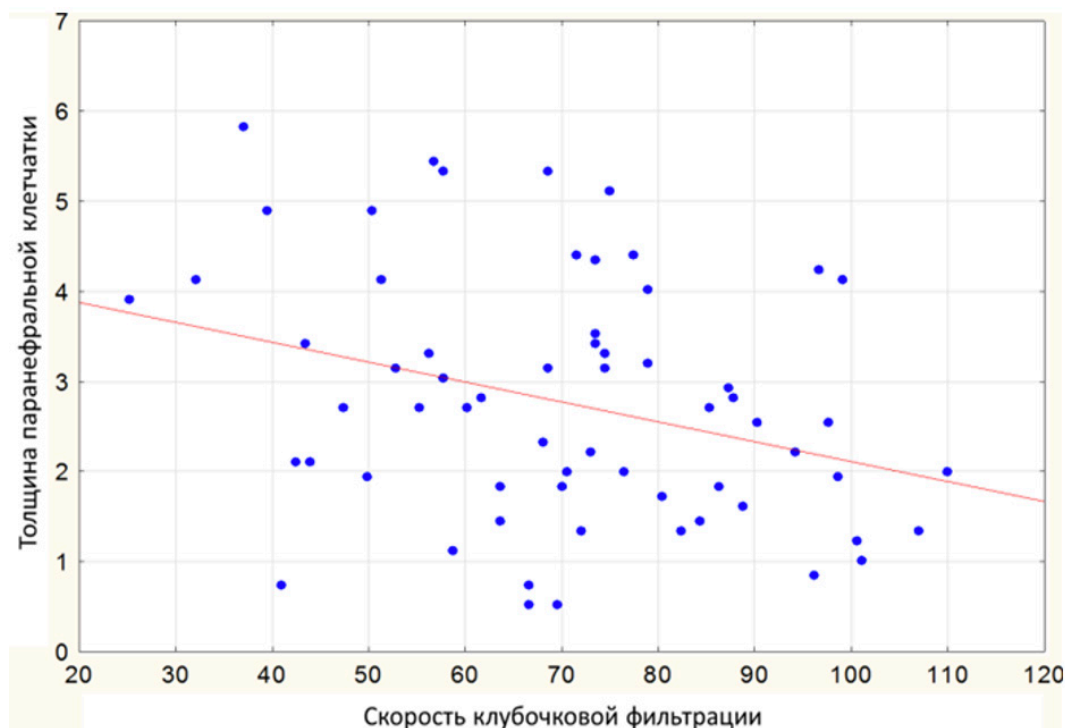


Рис. 3. Корреляционная связь толщины паранефральной жировой ткани с расчетной скоростью клубочковой фильтрации
Fig. 3. Correlation of paranephral tissue thickness and eGFR

имели количественные связи с уровнями ДАД ($r = 0,29$), пульсового АД ($r = -0,27$; $p < 0,05$).

Для уровня мочевой кислоты документированы прямые корреляционные связи как с размерами жировых депо ($r = 0,33$ – для S ВЖТ, $r = 0,42$ – для ПНЖТ), так и с антропометрическими показателями ($r = 0,36$ – для массы тела, $r = 0,37$ – для ОТ, $r = 0,37$ – для ИВО).

Прямых взаимосвязей рСКФ, цистатина С и мочевой кислоты с маркерами активности САС, по данным измерений уровней катехоламинов крови и суточной мочи, β -АРМ и вариабельностью АД обнаружено не было.

Обсуждение

В настоящей работе представлено сравнение клинических данных, размеров жировых депо и маркеров симпатической активности у больных резистентной АГ в зависимости от наличия и отсутствия ХБП. При этом связь функционального состояния почек с антропометрическими индексами и размерами жировых депо абдоминальной области, оцениваемых по данным МРТ, у данной категории больных проанализирована впервые.

Наличие ХБП в нашем исследовании ассоциировалось с увеличением возраста, что соответствует пониманию возрастной утраты количества функционирующих нефронов. Закономерно, что в соответствии с различиями по возрасту больные ХБП отличались от пациентов без таковой более низким уровнем ДАД и более высоким пульсовым АД, отражая возраст-ассоциированное повышение сосудистой жесткости. Обнаруженные нами различия согласуются с данными литературы, в частности с данными, представленными О.А. Кошельской и соавт., выявившими более высокие уровни ночного пульсового АД у пациентов с АГ и маркерами ХБП по сравнению с группой без повреждения почек [10]. Повышение сосудистой жесткости, косвенным признаком которого является

возрастание пульсового АД, характерно для пациентов с ХБП и является одной из причин увеличения у них риска кардиоваскулярных осложнений. Патогенетическую связь повышения артериальной жесткости с прогрессированием ХБП подтверждают и выявленные корреляционные связи рСКФ с пульсовым АД в общей группе пациентов. Примечательно, что связей ухудшения функции почек с другими параметрами АД мы не выявили. Обнаруженный нами более высокий уровень базальной гликемии у больных с ХБП представляется вполне закономерным, поскольку в глобальном масштабе сахарный диабет, наряду с АГ, считается ведущим фактором риска ХБП [11].

Согласно полученным данным, общее и абдоминальное ожирение встречалось у подавляющего большинства больных резистентной АГ, независимо от наличия или отсутствия ХБП, а их частота более чем в 2 раза превышала таковую для общей популяции. Так, по результатам исследования ЭССЕ-РФ, распространенность общего и абдоминального ожирения в общей популяции составила 24,3 и 26,9% у мужчин и 38,4 и 30,8% у женщин соответственно [3]. Интересно отметить, что частота ожирения при неконтролируемой АГ, как представлено в работе N. Van Der Sande и соавт., оказалась ниже, чем в нашем исследовании и составила только 20% [12].

Ожирение, являясь многофакторным процессом, включающим гемодинамические изменения, воспаление, окислительный стресс и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, участвует не только в механизмах развития устойчивости к фармакотерапии АГ, но и оказывает неблагоприятное воздействие на функциональное состояние почек. Так, в исследовании A. Guligowska и соавт. была показана прогностическая значимость абдоминального ожирения в развитии ХБП у пациентов старшего возраста [13]. В исследуемой нами селективной группе пациентов с резистентной АГ такие

антропометрические показатели, как ИМТ и ОТ у больных с наличием и отсутствием ХБП не отличались. Кроме того, и другие антропометрические индексы, на которые возлагались большие надежды в повышении качества стратификации сердечно-сосудистого риска и риска развития ХБП без применения дополнительных методов обследования, в обеих группах были также сопоставимыми. Вероятно, применение дополнительных антропометрических индексов более оправдано к общей популяции, нежели для больных резистентной АГ. Согласно данным О.О. Woolcott и R.N. Bergman, объем жировой ткани наиболее точно отражает общее присутствие жировой ткани в организме, в сравнении с данными лучевых методов диагностики [14]. Ранее была показана предикторная роль этого показателя в отношении развития инсулинорезистентности у детей и риска смерти у взрослых старше 20 лет. Тем не менее, роль объема жировой ткани в отношении прогнозирования кардиоваскулярного риска требует дальнейшего изучения, а данные относительно прогнозирования почечной дисфункции в настоящее время отсутствуют. Из всех антропометрических индексов связь с рСКФ в нашем исследовании была документирована лишь для процентного содержания жировой ткани в организме. Ранее X. Zheng и соавт. описали ассоциацию почечной дисфункции с ИВО [15]. Соотношения ИВО с биохимическими маркерами обнаруживались ранее и другими авторами у пациентов с нарушениями углеводного обмена, а Е.И. Панова и соавт. определили прогностическую значимость данного индекса в отношении развития инсулинорезистентности [16].

Интересным представляется тот факт, что, несмотря на сопоставимость ИМТ и ОТ, пациенты с резистентной АГ и ХБП отличались от больных без ХБП увеличением размеров локальных жировых депо абдоминальной области, а именно ВЖТ и ПНЖТ. При этом документированные нами более высокие значения ИВО у больных ХБП соответствуют обнаруженным межгрупповым различиям по площади ВЖТ. Негативное влияние увеличенной в размере ПНЖТ на почечную функцию подтверждает и наличие обратной корреляционной связи толщины паранефральной клетчатки и рСКФ. Определяющее значение в развитии и прогрессировании ХБП околопочечной жировой ткани подтверждает отсутствие взаимосвязей функции почек с антропометрическими показателями и размерами подкожного жира. Аналогичные корреляционные связи ранее были отмечены рядом авторов при измерении толщины околопочечного жира ультразвуковым методом у пациентов с АГ и СД2, а также у больных СД2 при измерении паранефральной клетчатки с использованием компьютерной томографии [17]. Стоит отметить, что преимуществом использования МРТ по сравнению с ультразвуковым исследованием является более высокая точность и меньшая зависимость от оператора, а отсутствие лучевой нагрузки делает этот метод более безопасным по сравнению с компьютерной томографией. Полученные данные соответствуют выдвинутой гипотезе о зависимости почечной дисфункции от размеров локального жирового депо почек.

Гиперсимпатикотония тесно вовлечена в патофизиологию повышенного АД, снижения функции почек и процессов почечного повреждения [5]. Значимый вклад в повышение симпатoadреналовой активности вносит и ожирение [18]. Именно поэтому одной из гипотез нашего исследования было предположение о более высокой

активности САС у больных с резистентной АГ и почечной дисфункцией, связи маркеров симпатической активности с выраженностью увеличения жировых депо. У всех пациентов в нашем исследовании отмечалось повышение симпатoadреналовой активности в виде увеличения средних уровней норметанефринов крови и β -АРМ относительно условной нормы, а также вариабельности САД, несмотря на высокую частоту приема бета-блокаторов. Следует отметить, что согласно опубликованным исследованиям, повышение β -АРМ характерно для всех пациентов с АГ [7], в том числе и больных с резистентной формой АГ [8]. Однако межгрупповых различий по уровню изучаемых показателей, а также частоте их повышения мы не обнаружили. Вполне вероятно, что в группе без ХБП имели место иные причины повышения симпатoadреналовой активности, что косвенно подтверждает сопоставимый уровень САД в группах и сопоставимую частоту ожирения.

Прямых связей маркеров симпатической активности, таких как концентрация метанефринов и норметанефринов в моче и крови, с функцией почек мы не обнаружили. Таким образом, гипотеза о сопряженности дисфункции почек с повышением симпатической активности в нашем исследовании не нашла своего подтверждения, что могло быть следствием небольшого объема выборки, наличия вмешивающихся факторов либо недостаточной чувствительности выбранных маркеров симпатической гиперактивации у больных с исходно высоким уровнем симпатической активности. Так, согласно результатам метаанализа G. Grassi и соавт. [5], прямая связь прогрессирования ХБП с повышением симпатического тонуса была подтверждена только при измерении активности мышечного симпатического нерва методом микронейрографии, но не уровня катехоламинов крови.

Уровень мочевой кислоты, который в настоящее время относится к факторам риска развития сердечно-сосудистых осложнений и считается ключевым компонентом «кардиоренометаболического континуума», в нашем исследовании коррелировал с ИВО, ОТ, массой тела, S ВЖТ и толщиной ПНЖТ. В работе М.А. Дружилова и соавт. также описана связь уровня мочевой кислоты с висцеральным жиром абдоминальной зоны по данным УЗИ [19]. Выявленные корреляции мочевой кислоты как с антропометрическими показателями, так и с размерами эктопических жировых депо отражают вовлеченность жировых отложений различных локализаций в развитие метаболических нарушений.

Учитывая документированные взаимосвязи между функцией почек и параметрами ПНЖТ, наличие у клиницистов информации об объемах жировой ткани и процентном содержании жировой ткани в организме может помочь в оценке риска развития и прогрессирования ХБП у пациентов с резистентной АГ и определении дальнейшей тактики лечения. Принимая во внимание высокую распространенность абдоминального ожирения [20], практическая значимость полученных результатов заключается в дополнительном научном обосновании необходимости активных мероприятий, направленных на коррекцию ожирения путем традиционных методов в виде рационального питания и повышения физической активности с целью улучшения сердечно-сосудистого и почечного прогноза у лиц с ожирением и избыточной массой тела. Предметом дальнейших исследований может стать изучение морфологического состава этих депо,

поиск стратегий их уменьшения, в том числе путем трансформации белых адипоцитов в бурые, которые обладают противовоспалительными и органопротективными свойствами.

Поскольку наличие ХБП является одной из причин развития резистентности АГ к терапии, актуальным представляется поиск предикторов прогрессирования почечной дисфункции именно у этой категории пациентов.

Ограничения исследования

Малое количество больных, включенных в исследование, оценка приверженности к терапии, по данным опроса.

Выводы

Наличие ХБП у больных резистентной АГ ассоциируется не только с возрастом, повышением пульсового АД и гликемии натощак, но и с увеличением размеров висцеральных жировых депо. Снижение функционального состояния почек напрямую взаимосвязано с увеличением жировой ткани в паранефральной области, процентного содержания жировой ткани и повышением сосудистой жесткости.

Литература / References

- Johansen K.L., Chertow G.M., Gilbertson D.T., Ishani A., Israni A., Ku E. et al. US Renal Data System 2022 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* 2023;81(3 Suppl.):A8–A11. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.12.001>
- Chirinos J.A., Segers P., Hughes T., Townsend R. Large-artery stiffness in health and disease: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74(9):1237–1263. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.012>
- Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., Имаева А.Э., Концевая А.В., Максимов С.А. и др. Ожирение в российской популяции в период пандемии COVID-19 и факторы, с ним ассоциированные. Данные исследования ЭССЕ-РФЗ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023; 22(8S):3793. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3793>
- Balanova Yu.A., Drapkina O.M., Kutsenko V.A., Imaeva A.E., Kontsevaya A.V., Maksimov S.A. et al. Obesity in the Russian population during the COVID-19 pandemic and associated factors. Data from the ESSE-RF3 study. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(8S):3793. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3793>
- Блинова Н.В., Жернакова Ю.В., Азимова М.О., Андреевская М.В., Чазова И.Е. Влияние системных и эктопических жировых депо на состояние функции почек. *Системные гипертензии.* 2022;19(4):5–15. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-5-15>
- Blinova N.V., Zhernakova Yu.V., Azimova M.O., Andreevskaya M.V., Chazova I.E. The influence of systemic and ectopic fat depots on the state of kidney function. *Systemic Hypertension.* 2022;19(4):5–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-5-15>
- Grassi G., Biffi A., Seravalle G., Bertoli S., Airolidi F., Corrao G. et al. Sympathetic nerve traffic overactivity in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.* 2021;39(3):408–416. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002661>
- Zoccali C., Mallamaci F., Parlongo S., Cutrupi S., Benedetto F.A., Tripepi G. et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation.* 2002 Mar 19;105(11):1354–1359. <https://doi.org/10.1161/hc1102.105261>
- Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М: Медицина; 2003:160. ISBN: 978-5-225-04337-7. Stryuk R.I., Dlusskaya I.G. Adrenoreactivity and cardiovascular system. М.: Medicine;2003:160. (In Russ.). ISBN: 978-5-225-04337-7.
- Манукян М.А., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Зюбанова И.В., Солонская Е.И., Вторушина А.А. и др. Особенности бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022;37(3):98–107. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-98-107>
- Manukyan M.A., Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Zyubanova I.V., Solonkskaya E.I., Vtorushina A.A. et al. Features of erythrocyte membranes beta-adrenoreactivity in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;37(3):98–107. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-98-107>
- Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И., Гайдуклова И.З., Дупляков Д.В., Невзорова В.А. и др. В фокусе гиперурикемия. Резолюция Совета экспертов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(4):3564. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3564>
- Drapkina O.M., Mazurov V.I., Martynov A.I., Gaidukova I.Z., Duplyakov D.V., Nevzorova V.A. et al. Focus on hyperuricemia. The resolution of the Expert Council. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(4):3564. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3564>
- Кошельская О.А., Журавлева О.А., Кологривова И.В., Марголис Н.Ю. Связь сниженной скорости клубочковой фильтрации с нарушениями ренальной гемодинамики и биомаркерами воспаления у пациентов с медикаментозно контролируемой артериальной гипертензией высокого сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(9):4640. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4640>
- Koshelskaya O.A., Zhuravleva O.A., Kologrivova I.V., Margolis N.Yu. Association of decreased glomerular filtration rate with renal hemodynamic disorders and inflammatory biomarkers in patients with medically-controlled hypertension of high cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9):4640. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4640>
- Ruilope L.M., Ortiz A., Ruiz-Hurtado G. Hypertension and the kidney: an update. *Eur. Heart J.* 2024;45(17):1497–1499. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad896>
- Van Der Sande N.G.C., Blankestijn P.J., Visseren F.L.J., Beeftink M.M., Voskuil M., Westerink J. et al. Prevalence of potential modifiable factors of hypertension in patients with difficult-to-control hypertension. *J. Hypertens.* 2019;37(2):398–405. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001885>
- Guligowska A., Corsonello A., Pigłowska M., Roller-Wirnsberger R., Wirnsberger G., Ärnlöv J. et al. Association between kidney function, nutritional status and anthropometric measures in older people: The Screening for CKD among Older People across Europe (SCOPE) study. *BMC Geriatr.* 2020;20(Suppl_1):366. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01699-1>
- Woolcott O.O., Bergman R.N. Relative fat mass (RFM) as a new estimator of whole-body fat percentage – A cross-sectional study in American adult individuals. *Sci. Rep.* 2018;8(1):10980. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29362-1>
- Zheng X., Han L., Shen S., Wu W. Association between visceral adiposity index and chronic kidney disease: Evidence from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2022;32(6):1437–1444. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.03.012>
- Панова Е.И., Пиманкина М.С., Каратаева О.В. Клинические особенности и инсулинорезистентность у мужчин с метаболически нездоровым фенотипом ожирения. *Архивъ внутренней медицины.* 2020;10(4):288–295. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-4-288-295>
- Panova E.I., Pimankina M.S., Karataeva O.V. Clinical features and insulin resistance in men with a metabolically unhealthy obesity phenotype. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020;10(4):288–295. (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-4-288-295>
- Chen X., Mao Y., Hu J., Han S., Gong S., Luo T. et al. Perirenal Fat Thickness Is Significantly Associated With the Risk for Development of Chronic Kidney Disease in Patients With Diabetes. *Diabetes.* 2021;70(10):2322–2332. <https://doi.org/10.2337/db20-1031>
- Martinez-Sanchez N., Sweeney O., Sidarta-Oliveira D., Caron A., Stanley S.A., Domingos A.I. The sympathetic nervous system in the 21st century: Neuroimmune interactions in metabolic homeostasis and obesity. *Neuron.* 2022;110(21):3597–3626. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.10.017>
- Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Кузнецова Т.Ю. Ультразвуковая оценка абдоминальной висцеральной жировой ткани как инструмент стратификации ожирения в отношении высокого кардиометаболического риска. *Системные гипертензии.*

2018;15(4):70–75. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2018.4.180150>
Druzhilov M.A., Druzhilova O.Yu., Kuznetsova T.Yu. Abdominal visceral adipose tissue ultrasound assessment as a tool in predicting of high cardiometabolic risk obesity. *Systemic Hypertension*. 2018;15(4):70–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/2075082X.2018.4.180150>

20. Рагино Ю.И., Облаухова В.И., Денисова Д.В., Ковалькова Н.А. Абдоминальное ожирение и другие компоненты метаболического синдрома среди молодого населения г. Новосибирска. *Сибирский*

журнал клинической и экспериментальной медицины. 2020;35(1):167–176. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-167-176>

Ragino Yu.I., Oblaukhova V.I., Denisova D.V., Kovalkova N.A. Abdominal obesity and other components of metabolic syndrome among the young population of Novosibirsk. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(1):167–176. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-167-176>

Информация о вкладе авторов

Попова А.А. участвовала в разработке общей концепции и дизайна исследования, проведении исследования, вместе с Зюбановой И.В. анализировала и интерпретировала полученные данные, написала первую версию рукописи, подготовила ее для публикации.

Рюмшина Н.И. проводила МРТ абдоминальной области и забрюшинного пространства, интерпретировала полученные результаты МРТ-изображений, участвовала в обсуждении результатов.

Мордовин В.Ф. участвовал в создании концепции, протокола и дизайна исследования, проведении исследования, внес вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Зюбанова И.В., Личикаки В.А., Манукян М.А., Солонская Е.И., Хунхинова С.А., Скомкина И.А., Руденко В.В. сформировали выборку пациентов, организовали сбор данных, участвовали в обсуждении результатов.

Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю. участвовали в создании концепции и обсуждении результатов, проводили оценку β -адренореактивности мембран, внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Гусакова А.М. участвовала в создании концепции и обсуждении результатов, проводила оценку метанефрина и норметанефрина в плазме крови и суточной моче, внесла вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Фальковская А.Ю. предложила концепцию исследования и разработала его протокол, организовала проведение исследования; провела проверку критически важного интеллектуального содержания, внесла вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Попова Анастасия Анатольевна, аспирант, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-1192-0489>

E-mail: nastia.nastusa@yandex.ru

Зюбанова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-6995-9875>

E-mail: ziv@cardio-tomsk.ru

Рюмшина Надежда Игоревна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-6158-026X>

E-mail: ryumshina@cardio-tomsk.ru

Мордовин Виктор Федорович, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-2238-4573>

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru

Information on author contributions

Popova A.A. – developed study concept and design, conducted research; together with Zyubanova I.V., analyzed and interpreted the data obtained, wrote the first version of the manuscript, prepared it for publication.

Ryumshina N.I. – performed MRI of the abdominal region and retroperitoneal space, interpreted the results of MRI images, and participated in the discussion of the results.

Mordovin V.F. – developed study concept, protocol and design, conducted research, revised of the original version of the manuscript.

Zyubanova I.V., Lichikaki V.A., Manukyan M.A., Solonskaya E.I., Khunhinova S.A., Skomkina I.A., Rudenko V.V. – formed a sample of patients, organized data collection, took part in the discussion of the results.

Afanasyev S.A., Rebrova T.Yu. – developed study concept and discussed the results, assessed the β -adrenoreactivity of membranes.

Gusakova A.M. – developed study concept and discussed the results, assessed catecholamines in urine and blood tests.

Falkovskaya A.Yu. – proposed study concept and developed its protocol, organized a research; edited critical intellectual content; reviewed for important intellectual content and contributed to the preparation of the original manuscript.

Conflict of interest: the author declares no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Information about the authors

Anastasia A. Popova, Graduate Student, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-1192-0489>

E-mail: nastia.nastusa@yandex.ru

Irina V. Zyubanova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-6995-9875>

E-mail: ziv@cardio-tomsk.ru

Nadezhda I. Ryumshina, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-6158-026X>

E-mail: n.ryumshina@list.ru

Victor F. Mordovin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-2238-4573>

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru

Личикаки Валерия Анатольевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-4066-869X>.

E-mail: lichikaki@cardio-tomsk.ru.

Манукян Мушег Айкович, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-3577-1895>.

E-mail: mma@cardio-tomsk.ru.

Солонская Екатерина Игоревна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-9857-4368>.

E-mail: tsoy@cardio-tomsk.ru.

Хунжинова Симжит Андреевна, лаборант-исследователь, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-5000-4216>.

E-mail: hsa@cardio-tomsk.ru.

Скомкина Ирина Александровна, лаборант-исследователь, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-5954-1640>.

E-mail: sia@cardio-tomsk.ru.

Афанасьев Сергей Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>.

E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Реброва Татьяна Юрьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-3667-9599>.

E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru.

Гусакова Анна Михайловна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-3147-3025>.

E-mail: anna@cardio-tomsk.ru.

Руденко Вероника Владимировна, студент 5-го курса лечебного факультета, СибГМУ, Томск, Россия.

E-mail: Veronikavr01@gmail.com.

Фальковская Алла Юрьевна, д-р мед. наук, заведующий отделением артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-5638-3034>.

E-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Попова Анастасия Анатольевна,
e-mail: nastia.nastusa@yandex.ru.

Valeria A. Lichikaki, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-4066-869X>.

E-mail: manankovalera@mail.ru.

Musheg A. Manukyan, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-3577-1895>.

E-mail: mma@cardio-tomsk.ru.

Ekaterina I. Solonskaya, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-9857-4368>.

E-mail: tsoy@cardio-tomsk.ru.

Simzhit A. Khunzhinova, Research Assistant, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-5000-4216>.

E-mail: hsa@cardio-tomsk.ru.

Irina A. Skomkina, Research Assistant, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-5954-1640>.

E-mail: sia@cardio-tomsk.ru.

Sergei A. Afanasiev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular-Cellular Pathology and Genetic Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>.

E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Tatiana Yu. Rebrova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Molecular-Cellular Pathology and Genetic Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-3667-9599>.

E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru.

Anna M. Gusakova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Research Assistant, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-3147-3025>.

E-mail: anna@cardio-tomsk.ru.

Veronica V. Rudenko, Fifth-year Student, Faculty of Medicine, SSMU, Tomsk, Russia.

E-mail: Veronikavr01@gmail.com.

Alla Yu. Falkovskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-5638-3034>.

E-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Anastasia A. Popova, e-mail: nastia.nastusa@yandex.ru.

Received 26.02.2024;
review received 17.02.2025;
accepted for publication 26.02.2025.

Поступила 26.02.2024;
рецензия получена 17.02.2025;
принята к публикации 26.02.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-159-165>
УДК 616.153.922-056.7:618.3-06]-071

Особенности ведения беременности при семейной гиперхолестеринемии: клинический случай

Е.Н. Березикова¹, С.Н. Шилов¹, Н.Ф. Яковлева¹, О.В. Цыганкова¹,
Н.М. Пасман²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (НГМУ Минздрава России), 630091, Российская Федерация, Новосибирск, Красный пр-т, 52

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет (НГУ), 630090, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Аннотация

Семейная гиперхолестеринемия (СГХЭ) – аутосомно-доминантное нарушение липидного обмена, приводящее к повышению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме с последующим преждевременным атеросклерозом. У женщин с СГХЭ беременность и лактация представляют дополнительный риск из-за связи физиологических изменений, ранее существовавшей дислипидемии и ограниченных терапевтических возможностей и опыта. Представлен клинический случай успешного ведения беременной женщины с СГХЭ на фоне мультифокального атеросклероза с оценкой динамики липидного профиля в разные сроки беременности и после родов.

Ключевые слова:	семейная гиперхолестеринемия; гипертриглицеридемия; атеросклероз; сердечно-сосудистые заболевания; беременность.
Финансирование:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	пациентка, представленная в описании данного клинического случая, предоставила информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.
Для цитирования:	Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Яковлева Н.Ф., Цыганкова О.В., Пасман Н.М. Особенности ведения беременности при семейной гиперхолестеринемии: клинический случай. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(1):159–165. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-159-165 .

Features of pregnancy management with familial hypercholesterolemia: a case report

Ekaterina N. Berezikova¹, Sergey N. Shilov¹, Natalia F. Yakovleva¹,
Oksana V. Tsygankova¹, Natalia M. Pasman²

¹ Novosibirsk State Medical University (NSMU),
52, Krasniy pr., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

² National Research Novosibirsk State University (NSU),
2, Pirogova str., Novosibirsk 630090, Russian Federation

Abstract

Familial hypercholesterolemia is an autosomal dominant disorder of lipid metabolism, leading to an increase in plasma low-density lipoprotein cholesterol, followed by premature atherosclerosis. In women with familial hypercholesterolemia, pregnancy and lactation pose an additional risk due to the association of physiological changes, pre-existing dyslipidemia, and limited therapeutic options and experience. A clinical case of successful management of a pregnant woman with familial hypercholesterolemia against the background of multifocal atherosclerosis with an assessment of the dynamics of the lipid profile at different stages of pregnancy and after childbirth is presented.

Keywords:	familial hypercholesterolemia; hypertriglyceridemia; atherosclerosis; cardiovascular disease; pregnancy.
Funding:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Compliance with ethical standards:	the patients presented in the description of this clinical case gave informed consent for diagnostic and therapeutic measures
For citation:	Berezikova E.N., Shilov S.N., Yakovleva N.F., Tsygankova O.V., Pasman N.M. Features of pregnancy management in familial hypercholesterolemia: a case report. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(1):159–165. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-159-165 .

Актуальность

При нормальной беременности у женщины в 30–50% случаев наблюдается увеличение холестерина плазмы, называемое материнской физиологической гиперхолестеринемией [1]. При семейной гиперхолестеринемии (СГХЭ) и в некоторых случаях у женщин с нормальным уровнем холестерина до беременности во время беременности он поднимается выше физиологического диапазона, до значений, превышающих 280–300 мг/дл. Последнее некоторые авторы называют материнской супрафизиологической гиперхолестеринемией, и ее распространенность у женщин с ранее нормальным показателями липидов неизвестна, поскольку липидный профиль беременных женщин не проверяется [2]. Исследование Life Child, опубликованное в 2019 г., проведенное в когорте здоровых 748 беременных женщин, показало, что все уровни липидов в сыворотке крови, за исключением аполипопротеина А, значительно увеличивались между вторым и третьим триместрами, при этом наиболее выраженным было увеличение триглицеридов (ТГ) [3]. Повышение уровня ТГ на во время беременности также наблюдается у женщин с СГХЭ и серьезно ухудшает исходную гиперхолестеринемия [4].

Особенности течения беременности у женщин с гомозиготной СГХЭ исследованы мало, поскольку опубликованные случаи являются единичными. Увеличение сердечных объемов и выброса, а также другие физиологические изменения, происходящие во время беременности, могут усугубить ранее существовавшие ате-

росклеротические поражения сосудов и вызвать острые сердечно-сосудистые эпизоды в 30% случаев [5]. Именно поэтому рекомендуется детальная оценка сердечно-сосудистого состояния женщин с гомозиготной СГХЭ, которые планируют беременность, имея противопоказания к ней.

Тяжелая гипертриглицеридемия (ГТГ), связанная с беременностью, является редким состоянием, которое обычно возникает в третьем триместре беременности и определяется при уровнях ТГ в плазме более 1000 мг/дл [6]. Такие беременности демонстрируют повышенный риск острых осложнений, а также риск гиперлипидемии в будущем. Следует отметить, что данная клиническая ситуация угрожает прогнозу матери и плода, увеличивая частоту осложнений, таких как макросомия у плода и острый панкреатит у женщины [7].

ГТГ во время беременности участвует в развитии преэклампсии, а гиперхолестеринемия может участвовать в механизме ее развития через эндотелиальную дисфункцию и воспаление артерий [8]. На данный момент проведено мало исследований у беременных женщин в отношении терапевтического действия ряда гиполипидемических препаратов. Не рекомендованы для использования во время беременности и кормления грудью эзетимиб, фибраты и никотиновая кислота, ассоциированные с пороками развития в исследованиях на животных [8].

Препараты категории В включают секвестранты желчных кислот, с которыми были проведены контролируемые исследования на беременных женщинах, без неблагоприятного воздействия на плод. Соответственно, един-

ственными препаратами, разрешенными к применению во время беременности, являются секвестранты желчных кислот (не адсорбируемые), поскольку они не переходят в системную циркуляцию и не должны увеличивать риск врожденных пороков развития [9, 10].

Нет исследований применения ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) во время беременности и их воздействия на плод при назначении беременным женщинам с СГХЭ. Исследования на приматах с эволокумабом показали, что препарат может проникать через плацентарный барьер без каких-либо эмбриональных или фетальных аномалий. В настоящее время ввиду недостатка информации прием PCSK9 должен быть прекращен до зачатия [9, 10].

В отношении беременных женщин с гетерозиготной СГХЭ с ишемической болезнью сердца (ИБС), гомозиготной СГХЭ и острым панкреатитом в рамках ГТГ существует согласованное мнение по использованию плазмафереза или плазмасорбции липопротеидов в качестве лечения, если это показано с учетом индивидуальных клинических обстоятельств [11].

Ведение беременных женщин с СГХЭ – это медицинская проблема, которая требует междисциплинарного планирования со стороны специализированного персонала, кардиологов, акушеров, липидологов, врачей интенсивной терапии и психологов, а также поддержки администрации для внедрения всех необходимых методов для их ведения.

Представлен клинический случай успешного ведения беременной женщины с СГХЭ на фоне мультифокального атеросклероза с оценкой динамики липидного профиля в разные сроки беременности и после родов.

Клинический случай

Пациентка 40 лет обратилась на прием к кардиологу по поводу беременности 7 нед., протекающей на фоне сердечно-сосудистой патологии.

В возрасте 36 лет пациентка перенесла Q-позитивный передний инфаркт миокарда со стентированием в рамках многососудистого поражения коронарного русла. Кроме этого, с 28 лет женщина страдает гипертонической болезнью (ГБ) с максимальным подъемом артериального давления (АД) до 220/100 мм рт. ст.

С 2018 г. наблюдается кардиологом с диагнозом: ИБС. Стенокардия напряжения, функциональный класс 1. Постинфарктный атеросклероз (Q-позитивный передний инфаркт миокарда от 10.10.2018). Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) со стентированием субокклюзии передней нисходящей артерии (ПНА) стентом BMS от 10.10.2018. ЧТКА огибающей артерии (ОА), неудачная попытка от 10.10.18. ЧТКА ОА, устья ПНА и ствола левой коронарной артерии стентами DES от 01.11.2018. ГБ III стадии, артериальная гипертензия 1-й степени, риск 4. Гетерозиготная форма СГХЭ, генетически не подтвержденная. Атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА), гемодинамически не значимый. Ожирение I степени.

Диагноз гетерозиготной формы СГХЭ был определен исходно в 2018 г., согласно голландским диагностическим критериям для диагностики гетерозиготной формы СГХЭ – Dutch Lipid Clinic Network Criteria (DLCNC) [12]. На основании данных критериев установлен диагноз, определенный с суммой баллов 13: с учетом семейного анамнеза (мать пациентки перенесла инфаркт миокарда в возрас-

те 36 лет, операцию аортокоронарного шунтирования в возрасте 47 лет, умерла в возрасте 57 лет), длительного стажа гиперхолестеринемии (в возрасте 34 лет при прохождении диспансеризации был верифицирован высокий уровень общего холестерина (ОХС) – 12 ммоль/л, по поводу чего с 2015 г. пациентка эпизодически принимала розувастатин в дозе 10 мг), клинический анамнез – наличие мультифокального атеросклероза (многососудистое поражение коронарного русла, БЦА, артерий нижних конечностей), перенесенной в раннем возрасте сердечно-сосудистой катастрофы.

Для подтверждения данного диагноза пациентке было рекомендовано генетическое тестирование, а также консультация липидолога для определения оптимальной липидснижающей терапии. С 2018 г. после выписки из стационара по поводу перенесенного инфаркта миокарда женщина принимала рекомендованную липидснижающую терапию, включающую аторвастатин 80 мг и эзетимиб 10 мг. С учетом сохраняющихся нецелевых цифр липидного спектра (ОХС – 5,03 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – 3,22 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) – 0,99 ммоль/л, ТГ – 1,8 ммоль/л, не-ЛПВП 4,04 ммоль/л) был рекомендован алирокумаб 75 мг (в условиях организационных сложностей, в том числе связанных с периодом пандемии новой коронавирусной инфекции, алирокумаб пациентка начала использовать в своем лечении только с 2021 г.).

Также в схему терапии по поводу ИБС и ГБ были включены метопролол 50 мг, кардиомагнил 75 мг, периндоприл 5 мг и индапамид 1,25 мг. На фоне данного лечения отмечалась стабильная гемодинамика (АД – 130/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 68 в минуту), хорошая толерантность к нагрузке (езда на велосипеде, быстрая ходьба). Однако целевые уровни липидного профиля для пациентки с очень высоким сердечно-сосудистым риском достигнуты не были: ОХС – 4,96 ммоль/л, ЛПНП – 1,74 ммоль/л, ЛПВП – 0,92 ммоль/л, ТГ – 1,41 ммоль/л, не-ЛПВП – 4,04 ммоль/л.

На момент обращения на 7-й нед. беременности пациентка продолжала принимать ранее назначенную терапию, кроме липидснижающих препаратов, которые она самостоятельно перестала использовать на 4-й нед. беременности.

Предыдущие беременности пациентки протекали без осложнений: 1-я беременность (2000 г.) – самопроизвольные срочные роды, мальчик – 3150 г; 2-я беременность (2004 г.) – самопроизвольные срочные роды, девочка – 2660 г. Информация о липидном профиле на фоне предыдущих беременностей пациенткой не предоставлена.

Пациентка была проконсультирована консилиумом кардиологов, и с учетом ранних сроков беременности, текущей сопутствующей сердечно-сосудистой патологии ей было предложено прерывание беременности по медицинским показаниям со стороны матери, от чего пациентка отказалась. Пациентка была предупреждена о том, что дальнейшее вынашивание беременности сопряжено с крайне высоким риском для жизни матери и плода.

Учитывая срок беременности 7 нед., было рекомендовано отменить кардиомагнил на период первого триместра беременности, иАПФ, а также не возобновлять липидснижающую терапию (алирокумаб, статины и эзетимиб). На сроке беременности 7 нед. ОХС составлял 4,48 ммоль/л, был отмечен рост ЛПНП – до 2,98 ммоль/л, ТГ – до 1,56 ммоль/л (таблица). С учетом пользы для матери,

Таблица. Динамика липидного спектра у пациентки на фоне беременности
Table. Dynamics of the lipid spectrum in a patient during pregnancy

Показатели Characteristics	7 нед. Week 7	15 нед. Week 15	22 нед. Week 22	34 нед. Week 34	6 нед. после родоразрешения Week 6 after delivery
ОХС, ммоль/л/ TC, mmol/L	4,48	9,68	11,22	13,8	2,66
ЛПВП, ммоль/л/ HDL, mmol/L	НО	1,13	1,22	0,94	1,01
ЛПНП, ммоль/л/ LDL, mmol/L	2,98	7,47	8,42	НО*/НТ*	0,81
неЛПВП, ммоль/л/ Non-HDL-cholesterol, mmol/L	НО/НТ	8,55	10,0	12,86	1,65
ТГ, ммоль/л/ TG, mmol/L	1,56	2,38	3,5	23,9	1,85

Примечание: ОХС – общий холестерин, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ТГ – триглицериды, НО – не определялся, НО* – не определялся из-за превышения регистрируемых значений.
Note: TC – total cholesterol, HDL – high-density lipoproteins, LDL – low-density lipoproteins, TG – triglycerides, NT – was not determined, NT* – was not determined due to exceeding the recorded values.

превышающей пользу для плода, было рекомендовано продолжить прием метопролола сукцината 50 мг в день. В рамках дальнейшего ведения беременности пациентке было рекомендовано встать на учет в женскую консультацию, пройти лабораторно-инструментальное обследование, а также консультирование липидолога для решения вопроса о дальнейшей схеме терапии, пройти генетическое обследование на СГХЭ с консультированием генетика в условиях центра планирования семьи.

Тактика ведения беременности была согласована с липидологом Новосибирского областного клинического кардиологического диспансера. При консультации генетика был определен базовый риск по трисомии 21 – 1 : 62, трисомии 18 – 1 : 3062, трисомии 13 – 1 : 9610. В рамках верификации диагноза СГХЭ и определения тактики ведения пациентки с учетом беременности была рекомендована консультация кардиолога и липидолога НИИ терапии и профилактической медицины (НИИТПМ) – филиала ИЦиГ СО РАН.

На сроке беременности 22 нед. отмечался рост ОХС до 11,22 ммоль/л и его атерогенных фракций: ЛПНП – 10,0 ммоль/л, ТГ – 3,5 ммоль/л. По результатам инструментальных обследований, подтверждались данные о наличии атеросклеротического поражения БЦА и артерий нижних конечностей (ультразвуковое исследование (УЗИ) артерий нижних конечностей – стеноз в общей бедренной артерии слева до 28%; УЗИ БЦА – гемодинамически незначимый стеноз общей сонной артерии справа до 32%, слева до 33%, по площади до 41%). Параметры показателей эхокардиографии (ЭхоКГ) были без отрицательной динамики в сравнении с данными от 2018 г. (митральная регургитация 0–1 ст., трикуспидальная регургитация 0–1 ст. Гипокинез 1,13 сегментов, фракция выброса левого желудочка 63%. При дообследовании был верифицирован полиморфизм генов тромботической готовности: MTHFR 677CT, MTRR A/G, PAI – 1 675. С учетом высокого риска венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) со срока 22 нед. была увеличена дозировка кардиомагнила до 150 мг в день (прием препарата был возобновлен со второго триместра беременности в дозе 75 мг), а также назначен эноксапарин натрия 0,4 мл 2 раза в день п/к. Сохранялись нестабильные цифры АД, в связи с чем к гипотензивной терапии был добавлен препарат метилдопа 250 мг 3 раза в день.

С целью определения дальнейшей тактики ведения беременности на сроке 27 нед. пациентка была госпитализирована в кардиологическое отделение стационара. При дообследовании отмечалось прогрессирование дислипидемии: ОХС – 13 ммоль/л, ЛПВП – 2,00 ммоль/л,

ТГ – 5 ммоль/л, а также, вероятно, в рамках эндотелиита отмечался повышенный уровень С-реактивного белка – 14 мг/л. Проводился дифференциальный диагноз с антифосфолипидным синдромом: данные не подтвердились. Показатели гемостаза были без значимых отклонений от нормы (активированное парциальное тромбопластиновое время 29,3 с (норма 24,0–37,0 с), протромбиновое время 11,7 с (норма – 9,9–13,5 с), международное нормализованное отношение 1,0, фибриноген 627,0 мг/дл (норма – 276,0–471,0 мг/дл)). В рамках верификации сердечной недостаточности проведено исследование натрийуретического пептида, уровень которого составил 25,3 мг/мл.

На сроке беременности 34 нед. в условиях СГХЭ отмечалось дальнейшее прогрессирование дислипидемии: ОХС – 13,8 ммоль/л, ТГ – 23,9 ммоль/л, ЛПНП не определялся анализатором, выходя за пределы определяемых значений, ЛПВП – 0,94 ммоль/л, не-ЛПВП – 12,86 ммоль/л.

Пациентка предъявляла жалобы на тяжесть в эпигастриальной области, метеоризм, диарею (стеаторею). При дообследовании лабораторно отмечался рост щелочной фосфатазы до 162 Ед/л на фоне нормальных показателей ферментов печени, поджелудочной железы: АЛТ – 17 Ед/л, АСТ – 17 Ед/л, альфа-амилаза – 95 Ед/л, гамма-глутамилтрансфераза – 24 Ед/л, амилаза мочи 212 Ед/л. По данным УЗИ брюшной области, определялись диффузные изменения поджелудочной железы.

Со стороны плода по результатам УЗИ: 1 плод в головном предлежании. Вес 2100–2300 г. Плацента по передней стенке, толщиной 30 мм, 2-й степени зрелости. Пуловина имеет 3 сосуда. Заключение: Беременность 34 нед. 0 дней. Допплер маточно-плацентарно-плодового кровотока – нарушений нет. Кардиотокография – 7 баллов по Фишеру – состояние плода удовлетворительное.

В рамках рисков развития острого панкреатита пациентке была предложена диета с ограничением жира до 20 г/сут. В качестве симптоматической терапии хронического панкреатита на амбулаторном этапе были назначены панкреатин и урсодезоксихолевая кислота.

Также для стабилизации липидного спектра в схеме лечения данной пациентки рассматривался метод каскадной плазмофильтрации в условиях Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск) как рекомендованный метод для коррекции СГХЭ в условиях беременности.

Однако, учитывая патологию сердечно-сосудистой системы, высокий риск декомпенсации гемодинамики в условиях выраженной гиперхолестеринемии, ухудше-

ние лабораторных показателей (нарастание уровня ТГ) на фоне проводимой терапии, на сроке беременности 35 нед. было проведено досрочное родоразрешение путем операции (кесарево сечение). 21.06.2023 г. проведена лапаротомия по Пфанненштилю. Кесарево сечение в нижнем сегменте поперечным разрезом. Стерилизация по Кохеру. Преждевременные оперативные роды. По Робсо-ну 10 баллов.

Родился мальчик весом 2160 г, рост 46 см, 7 баллов по шкале Апгар.

Послеоперационный этап протекал без осложнений. На момент выписки состояние пациентки было удовлетворительным, жалоб не было. Зрение ясное, тошноты, рвоты, головной боли не отмечалось. Объективно: кожные покровы чистые, бледно-розовые. Температура тела – 36,4 °С. Дыхание – без особенностей. Частота дыхательных движений – 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС – 78 уд/мин, АД на правой руке – 115/70 мм рт. ст., АД на левой руке – 120/80 мм рт. ст. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания в области поясницы отрицательный. Отеков нет. Молочные железы мягкие. Соски чистые. Молозиво. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Швы на передней брюшной стенке чистые, отека, гиперемии нет, обработаны. Повязка сухая, чистая, сменена. Матка 15 × 16 см плотная, безболезненная. Лохии кровянистые, умеренные. Стул без патологических примесей, газы отходят, диурез в норме.

С учетом отсутствия стойкой эффективной коррекции липидного спектра на фоне полновесной консервативной липидснижающей терапии до беременности, в рамках очень высокого сердечно-сосудистого риска, для обеспечения стабилизации атеросклеротического процесса у больной было рекомендовано продолжить диету с ограничением жиров до 20 г в сут. С момента родоразрешения была возобновлена гиполипидемическая терапия: аторвастатин 80 мг в сут, эзетимиб 10 мг в сут, алиракумаб 150 мг 1 раз в 2 нед. С учетом высокого риска ВТЭО продолжена антикоагулянтная терапия, включающая эноксапарин натрия 0,4 мл 2 раза в сут в течение 6 нед. с дальнейшим переводом на апиксабан 5 мг 2 раза в сут в течение 12 мес., продолжен прием кардиомагнила 75 мг в сут. Также продолжена терапия бета-адреноблокатором с заменой метопролола сукцината на карведилол 50 мг 2 раза в сут, а также назначен иАПФ периндоприл 10 мг. Данная схема терапии назначена на фоне отказа от грудного вскармливания (пациентка исходно была предупреждена о том, что грудное вскармливание сопряжено с высоким риском для жизни ребенка).

Через месяц после родоразрешения на фоне текущей холестеринснижающей терапии отмечалась положительная динамика параметров липидного спектра (ОХС – 2,66 ммоль/л, ТГ – 1,85 ммоль/л, ЛПВП – 1,01 ммоль/л, ЛПНП – 0,81 ммоль/л, не-ЛПВП – 1,65 ммоль/л).

Обсуждение

Изменения концентрации липидов во время беременности начинают происходить уже на 12-й нед., прогрессируя по мере увеличения срока беременности. И хотя неоднократно было показано, что концентрация липидов значительно увеличивается во время беременности, все еще нет однозначных рекомендаций, каков диапазон нормы в течение этого периода [13].

J.M. Ordovas и соавт. (1984) указали, что ОХС увеличивается примерно на 49% во время беременности,

достигая максимума между 33-й и 36-й нед. При этом ТГ достигают уровни примерно в 3 раза большие, чем у небеременных женщин, между 37-й и 40-й нед. беременности [14]. Однако референтные диапазоны, о которых сообщают разные авторы, существенно различаются [13]. W. Piechota и соавт. (1992) провели исследование в Польше с участием 719 здоровых беременных женщин, в котором они смогли подтвердить, что концентрации всех липидов, включая аполипопротеин А и аполипопротеин В, значительно увеличились во втором и третьем триместрах беременности. Причем наиболее выраженное увеличение было у ТГ, которые достигли уровня, в 2,7 раза превышающего верхний контрольный предел в течение третьего триместра. Концентрация ОХС и ЛПВП начала увеличиваться уже в первом триместре, достигнув максимального повышения (25%) во втором триместре и снизившись в третьем [15]. С. Ying и соавт. (2015) позже провели еще одно исследование в Китае, в котором они измерили концентрацию липидов у 3200 беременных женщин по сравнению с 3200 здоровыми небеременными женщинами детородного возраста, обнаружив значительно более высокие уровни по всем параметрам липидов в группе беременных женщин по сравнению с контрольной группой. ТГ являлись параметром, который изменился больше всего, постепенно увеличиваясь на протяжении всей беременности ($p < 0,01$) [16].

С теоретической точки зрения материнская гиперхолестеринемия приводит к большему повышению прокоагулянтного профиля, чем у женщин без СГХЭ, поскольку наблюдается меньшее снижение маточно-плацентарного сосудистого сопротивления, чем у здоровых женщин, и, следовательно, это может привести к преждевременным родам у матерей с СГХЭ. Тем не менее женщины с СГХЭ, по-видимому, не подвергаются повышенному риску преждевременных родов детей с низкой массой тела при рождении или с врожденными пороками развития в соответствии с результатами норвежского ретроспективного когортного исследования 1093 женщин с СГХЭ [17].

Нет исследований о влиянии беременности на возникновение сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин с СГХЭ, так как для получения каких-либо выводов в этом отношении требуются обширные когортные исследования.

Основой лечения тяжелой ГТГ во время беременности является диета с очень низким содержанием жиров, что и было рекомендовано нашей пациентке. Иногда это ограничение приводит к значительной потере веса и к таким рискам, как низкий вес ребенка при рождении, преждевременные роды и осложнения у матери. В свою очередь диеты с низким содержанием жиров могут вызывать дефицит незаменимых жирных кислот, поэтому омега-3 жирные кислоты могут являться важной частью лечения [18].

В некоторых случаях для контроля тяжелой гестационной ГТГ требуется госпитализация для проведения плазмафереза, в том числе полного парентерального питания до тех пор, пока значения ТГ в плазме не снизятся как минимум на 50%.

Согласно основным клиническим рекомендациям и консенсусным документам, экспертов сходятся во мнении, что статины не следует принимать во время беременности, поскольку они противопоказаны из-за риска тератогенеза, особенно в течение первого триместра [9, 10]. Следует рекомендовать отменить прием статинов

по крайней мере за месяц до зачатия, а также во время беременности и кормления грудью, поскольку несколько исследований на животных моделях с крысами и кроликами показали аномалии центральной нервной системы и конечностей при использовании высоких доз статинов.

Что касается других осложнений, таких как преждевременные роды, гибель плода или выкидыш в первом триместре беременности, то небольшое число пациентов, включенных в исследование, затрудняет получение каких-либо выводов. Но крупное исследование в Великобритании, основанное на реестре данных первичной медико-санитарной помощи, показало более высокую долю беременностей, которые закончились выкидышем при использовании статинов по сравнению с беременными женщинами, которые не принимали статины [19]. Наша пациентка принимала полновесную липидснижающую терапию, включающую в себя аторвастатин, эзетимиб и алирокумаб до 4 нед. беременности, избежав данной статистики.

Возможными препаратами для коррекции ГТГ при беременности могут быть препараты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, содержащих эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты, которые снижают ТГ плазмы на 25–30% с помощью различных механизмов. С одной стороны, они могут непосредственно стимулировать липопротеинлипазу, улучшая элиминацию липопротеинов, богатых ТГ, с другой, – регулировать гены липогенеза печени и гены, которые стимулируют окисление жирных кислот в печени и скелетных мышцах. Несмотря на то, что омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты относятся к классу С, они считаются безопасными, и их использование возможно [18].

Использование фибратов во время беременности ограничено, потому что имеются единичные данные их применения из хорошо спланированных исследований у беременных женщин. Тем не менее было описано несколько случаев, когда фибраты использовались во время беременности, и никаких тератогенных эффектов не наблюдалось [20].

Плазмаферез показан для снижения уровня ТГ в плазме, а также для уменьшения воспалительных цитокинов и замещения дефицита липопротеинлипазы и аполипопротеина [9, 10]. Данный подход рассматривался в лечении данной пациентки при повышении уровня ТГ до 24 мг/л при сроке беременности 34 нед., но исходя из сроков беременности, сердечно-сосудистых рисков была выбрана тактика родоразрешения. С учетом нормализации липидного профиля через месяц после родоразрешения на фоне липидснижающей терапии в полновесной дозировке от данного подхода также решено было воздержаться.

Данный клинический случай представляет собой пример вынашивания беременности при СГХЭ у пациентки с очень высоким сердечно-сосудистым риском. Особенностью ведения данной пациентки было отсутствие полного комплаенса с ее стороны: она придерживалась рекомендаций, данных ей кардиологом, в отношении обследования, лечения и диеты, но нарушала периодичность визитов к нему, обращаясь за консультацией только «по требованию».

Несмотря на то, что гиперлипидемия является физиологической во время беременности, женщины с СГХЭ, особенно с тяжелой ГТГ, представляют собой проблему при клиническом ведении беременности. Это подразумевает необходимость создания алгоритмов ведения или

консенсусных руководств для данной когорты женщин. Кроме того, поскольку гиполипидемические препараты противопоказаны во время беременности, диета, плазмаферез или полное парентеральное питание являются терапевтическими вариантами, которые следует рассматривать у женщин с СГХЭ. Потенциальными препаратами, применение которых возможно рассматривать для лечения ГТГ при беременности, являются препараты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. По данной группе препаратов отсутствует строгая категоричность в противопоказаниях при беременности, но их безопасность у данной когорты женщин на сегодняшний день не является доказанной.

Литература / References

- Lewek J., Banach M. Dyslipidemia management in pregnancy: Why is it not covered in the guidelines? *Curr. Atheroscler. Rep.* 2022;24(7):547–556. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01030-w>
- Fuenzalida B., Sobrevia B., Cantin C., Carvajal L., Salsoso R., Gutiérrez J. et al. Maternal supraphysiological hypercholesterolemia associates with endo-thelial dysfunction of the placental microvasculature. *Sci. Rep.* 2018;8(1):7690. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25985-6>
- Dathan-Stumpf A., Vogel M., Jank A., Thiery J., Kiess W., Stepan H. Reference intervals of serum lipids in the second and third trimesters of pregnancy in a Caucasian cohort: the LIFE Child study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2019;300(6):1531–1539. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05342-2>
- Eapen D.J., Valiani K., Reddy S., Sperling L. Management of familial hypercholesterolemia during pregnancy: case series and discussion. *J. Clin. Lipidol.* 2012;6(1):88–91. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2011.08.005>
- Blaha M., Veletova K., Blaha V., Lanska M., Zak P. Pregnancy in homozygous familial hypercholesterolemia – A case series. *Ther. Apher. Dial.* 2022;26(Suppl. 1):89–96. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13841>
- Wong B., Ooi T.C., Keely E. Severe gestational hypertriglyceridemia: a practical approach for clinicians. *Obstet. Med.* 2015;8(4):158–167. <https://doi.org/10.1177/1753495X15594082>
- Gupta M., Liti B., Barrett C., Thompson P.D., Fernandez A.B. Prevention and management of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis during pregnancy: A systematic review. *Am. J. Med.* 2022;135(6):709–714. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.12.006>
- Nasioudis D., Doulaveris G., Kanninen T.T. Dyslipidemia in pregnancy and maternal-fetal outcome. *Minerva Ginecol.* 2019;71(2):155–162. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.18.04330-7>
- Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>
- Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Anshelies A.A. et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5471. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>
- Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskina K.C., Casula M., Badimon L. et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019;290:140–205. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>
- Perrone G., Brunelli R. Prevention and treatment of cardiovascular disease in women: the obstetric-gynecologist's point of view. *Ther. Apher. Dial.* 2013;17(2):162–168. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12022>
- Сусеков А.В. Рекомендации для врачей по ведению пациентов с дислипидемией и атеросклерозом. Москва: ООО Рекламное агентство «Ре Медиа»; 2022:152.
- Susekov A.V. Recommendations for doctors on the management of patients with dyslipidemia and atherosclerosis. Moscow: OOO Advertising agency "Re Media"; 2022:152. (In Russ.).
- Liberis A., Petousis S., Tsikouras P. Lipid disorders in pregnancy. *Curr. Pharm. Des.* 2021;27(36):3804–3807. <https://doi.org/10.2174/1381612827666210421103245>

14. Ordovas J.M., Pocius M., Grande F. Plasma lipids and cholesterol esterification rate during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1984;63(1):20–25.
15. Piechota W., Staszewski A. Reference ranges of lipids and apolipoproteins in pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1992;45(1):27–35. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(92\)90190-a](https://doi.org/10.1016/0028-2243(92)90190-a)
16. Ying C., Yue C., Zhang C., Li X. Analysis of serum lipids levels and the establishment of reference intervals for serum lipids in middle and late pregnancy. *Zhonghua Fu Chan. Ke. Za. Zhi.* 2015;50(12):926–930.
17. Tolekyte I., Retterstol K., Leren T.P., Iversen P.O. Pregnancy outcomes in familial hypercholesterolemia: a registry-based study. *Circulation.* 2011;124(15):1606–1614. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990929>
18. Nakao J., Ohba T., Takaishi K., Katabuchi H. Omega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia during the second trimester. *Nutrition.* 2015;31(2):409–412. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.09.006>
19. Vahedian-Azimi A., Bianconi V., Makvandi S., Banach M., Mohammadi S.M., Pirro M. et al. A systematic review and meta-analysis on the effects of statins on pregnancy outcomes. *Atherosclerosis.* 2021;336:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.09.010>
20. Grady J., Clifford C., Treadwell M.C., Parikh N.D., Satishchandran A. Use of fenofibrate for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J. Hepatol.* 2023;79(2):e84–e86. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.014>

Информация о вкладе авторов

Березикова Е.Н. – курирование пациентки во время беременности и родов.

Шилов С.Н. – подготовка и анализ клинических данных пациентки, а также подготовка предварительного варианта рукописи.

Яковлева Н.Ф. – курирование пациентки амбулаторно до и после беременности.

Цыганкова О.В. – курирование пациентки во время беременности.

Пасман Н.М. – курирование пациентки во время беременности и родов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Березикова Екатерина Николаевна, д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней им. акад. Л.Д. Сидоровой, НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9630-0213>.

E-mail: cardio@enberezikova.ru.

Шилов Сергей Николаевич, д-р мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7777-6419>.

E-mail: newsib54@gmail.com.

Яковлева Наталья Фаритовна, канд. мед. наук, ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4736-6486>.

E-mail: yakovlevanf@yandex.ru.

Цыганкова Оксана Васильевна, д-р мед. наук, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией (ФПК и ППВ), НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0207-7063>.

E-mail: oksana_c.nsk@mail.ru.

Пасман Наталья Михайловна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, лечебный факультет, НГУ, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6095-1954>.

E-mail: nmpasman@gmail.com.

 **Березикова Екатерина Николаевна**,
e-mail: cardio@enberezikova.ru.

Information on author contributions

Berezikova E.N. – patient supervision during pregnancy and childbirth.
Shilov S.N. – preparation and analysis of the patient's clinical data, writing a preliminary version of the manuscript.

Yakovleva N.F. – outpatient supervision of the patient before and after pregnancy.

Tsygankova O.V. – patient supervision during pregnancy.

Pasman N.M. – patient supervision during pregnancy and childbirth.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Information about the authors

Ekaterina N. Berezikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Internal Diseases Department, NSMU, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9630-0213>.

E-mail: cardio@enberezikova.ru.

Sergey N. Shilov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology Department, NSMU, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7777-6419>.

E-mail: newsib54@gmail.com.

Natalia F. Yakovleva, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, NSMU, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4736-6486>.

E-mail: yakovlevanf@yandex.ru.

Oksana V. Tsygankova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, NSMU, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0207-7063>.

E-mail: oksana_c.nsk@mail.ru.

Natalia M. Pasman, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, NSU, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6095-1954>.

E-mail: oksana_c.nsk@mail.ru.

 **Ekaterina N. Berezikova**, e-mail: cardio@enberezikova.ru.

Received 01.10.2023;
review received 06.02.2024;
accepted for publication 04.12.2025.

Поступила 01.10.2023;
рецензия получена 06.02.2024;
принята к публикации 04.12.2025.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-166-176>
УДК 616.711-002-007.274:616.126.52-008.64]-071

Клинический случай тяжелой недостаточности аортального клапана вследствие анкилозирующего спондилита

Н.В. Реброва, А.С. Крапивина, Н.Н. Связова, Н.В. Щербань, И.В. Степанов, К.С. Лихоманов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Аортит и недостаточность аортального клапана относятся к внескелетным проявлениям анкилозирующего спондилита (АС). Торпидное течение заболеваний является причиной позднего обращения за медицинской помощью на стадии необратимых изменений и выраженного нарушения функции сердечно-сосудистой и костно-мышечной систем. В статье представлен клинический случай успешного хирургического лечения тяжелой аортальной недостаточности у пациента с поздно диагностированным АС. Обсуждаются вопросы кардиоваскулярной патологии при АС, междисциплинарного взаимодействия врачей, выбора противоревматической терапии и периоперационного ведения пациента с АС с очень высоким сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова:	анкилозирующий спондилит; недостаточность аортального клапана; аортит; сердечно-сосудистый риск.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	пациент, представленный в данном клиническом случае, дал информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.
Для цитирования:	Реброва Н.В., Крапивина А.С., Связова Н.Н., Щербань Н.В., Степанов И.В., Лихоманов К.С. Клинический случай тяжелой недостаточности аортального клапана вследствие анкилозирующего спондилита. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(1):166–176. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-166-176 .

Clinical case of severe aortic valve insufficiency due to ankylosing spondyloarthritis

Natalya V. Rebrova, Anastasia S. Krapivina, Natalia N. Sviazova,
Natalya V. Shcherban, Ivan V. Stepanov, Konstantin S. Likhomanov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
(Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC),
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Aortitis and aortic valve insufficiency are referred to as extraskeletal manifestations of ankylosing spondylitis (AS). Torpid course of diseases is the reason for late seeking medical care at the stage of irreversible changes and severe dysfunction of the cardiovascular and musculoskeletal systems. The article presents a clinical case of successful surgical treatment of severe aortic valve insufficiency in a patient with late diagnosed AS. The problems of cardiovascular pathology in AS, interdisciplinary interaction of doctors, choice of antirheumatic therapy and perioperative management of a very high cardiovascular risk patient with AS are discussed.

Keywords:	ankylosing spondylitis; aortic valve insufficiency; aortitis; cardiovascular risk.
Funding:	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
Compliance with ethical standards:	the patient signed an informed consent for diagnostic and therapeutic measures.
For citation:	Rebrova N.V., Krapivina A.S., Sviazova N.N., Shcherban N.V., Stepanov I.V., Likhomanov K.S. Clinical case of severe aortic valve insufficiency due to ankylosing spondyloarthritis. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(1):166–176. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-166-176 .

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и / или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов¹. Помимо поражения осевого скелета АС часто ассоциирован с поражением других органов: глаз (uveит), кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), кожи (псориаз), почек (IgA-нефропатия), сердечно-сосудистой системы. Клинически явные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) наблюдаются у 10–20% пациентов с АС, особенно при длительном течении и высокой активности АС [1–4]. Поражение аорты относится к внескелетным проявлениям АС, а формирование аортального порока рассматривается как редкое осложнение этого заболевания², которое развивается вторично вследствие аортита и дилатации аорты, а также фиброза створок клапана. При АС увеличивается риск аортальной недостаточности, в частности, в популяционном исследовании (США) распространенность поражения аортального клапана у пациентов с АС в возрасте 65–69 лет составила соответственно 2,6 и 17,1% в возрасте 80 лет и старше [1]. Также при АС установлено увеличение риска оперативных

вмешательств на аортальном клапане по сравнению с общей популяцией. Относительный риск, стандартизованный по полу, изменялся от 1,22 до 1,46 в зависимости от возраста. Более предпочтительной методикой протезирования клапана, особенно при наличии сочетанного аортального порока, считается транскатетерная имплантация аортального клапана (TAVI) в связи с техническими проблемами во время операции и интубации трахеи, связанными с кифотической деформацией грудного отдела позвоночника, характерной для поздних стадий АС [1, 5].

Мы хотим представить клинический случай, когда поздняя диагностика АС у пациента стала причиной формирования тяжелого порока сердца с необходимостью его оперативной коррекции. Уникальность представленного случая заключается в наблюдении за практически естественным течением анкилозирующего спондилита и его сердечно-сосудистыми проявлениями фактически без медицинского сопровождения пациента. Торпидное течение заболевания без ярких системных проявлений активности воспаления привело к формированию тяжелой кардиальной патологии, потребовавшей хирургического вмешательства, в то время как поражение опорно-двигательного аппарата незначительно снижало качество жизни пациента.

¹ Анкилозирующий спондилит: Федеральные клинические рекомендации. Ассоциация Ревматологов России. 2018 г. URL: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_175/ (05.11.2024).

² Там же.

Описание клинического случая

Пациент Н., 57 лет, водитель, поступил в плановом порядке 15.02.2024 г. в отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца (ИБС) НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск, Россия) с целью хирургической коррекции комбинированного порока сердца. При поступлении пациент предъявлял жалобы на ежедневное до 10 раз в сутки жжение за грудиной с иррадиацией в обе руки при прогулке в ветреную погоду через 100–200 м, проходящее через 10–15 мин в покое или после приема спрея «Изокет» (до 3–4 раз в сутки). Похожие ощущения длительностью до 30–40 мин пациент испытывал в покое, чаще в горизонтальном положении, что заставляло пациента просыпаться несколько раз за ночь, помогала смена положения тела. Также беспокоили жжение в ягодичных мышцах, чувство скованности и боли в спине, которые появлялись при длительном более 1 ч положении сидя и лежа, проходили при движении в течение нескольких минут.

Из анамнеза выяснено, что в возрасте 20 лет во время службы в армии у пациента развился олигоартрит правого коленного и левого голеностопного суставов. Пациент был госпитализирован, точного диагноза не знает. После выписки с физическими нагрузками справлялся хорошо, признаки олигоартрита сохранялись в течение полугода. В последующем его эпизодически беспокоили низкоинтенсивные тянущие боли в нижней части спины, а также в лучезапястных суставах, мелких суставах стоп. С 50 лет стали регулярно беспокоить ограничение подвижности в позвоночнике, боли и жжение в спине и ягодичных мышцах в покое, которые проходили при движении. Эпизодически принимал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) короткими курсами с положительным эффектом, к врачам не обращался.

04.02.2023 г. был госпитализирован в кардиологическое отделение Регионального сосудистого центра (г. Омск) с затяжным приступом высокоинтенсивного жжения за грудиной с иррадиацией в обе руки. При трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) впервые был установлен диагноз комбинированного порока сердца: сложного аортального порока сердца с преобладанием недостаточности (регургитация 3-й степени) и недостаточности митрального клапана (регургитация 3-й степени). Также впервые была зарегистрирована артериальная гипертензия (АГ) в пределах 140–150/20–40 мм рт. ст. При суточном мониторинге электрокардиограммы (ЭКГ) выявлены неполная атриовентрикулярная (АВ) блокада I степени, редкая желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия. Проводился дифференциальный диагноз острого коронарного синдрома и диссекции аорты. Электрокардиографические признаки и сердечные маркеры повреждения миокарда не обнаружены, при коронароангиографии выявлен стеноз правой коронарной артерии в средней трети до 40%. При мультиспиральной компьютерной панаортографии (МСКТ-панаортографии) данных за диссекцию аорты не получено. Был установлен комбинированный диагноз ИБС: нестабильная стенокардия и комбинированный порок сердца с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) (62%), IIA стадии, ФК II. После выписки регулярно принимал лозартан 25 мг, торасемид 10 мг, спиронолактон 50 мг, кардиомагнил 75 мг, карведилол 12,5 мг, аторвастатин 20 мг, амлодипин 5 мг. Во время госпитализации впервые выявлена выраженная дефор-

мация позвоночника с ограничением его подвижности, заподозрен анкилозирующий спондилит.

В июле 2023 г. пациент впервые осмотрен ревматологом, выставлен диагноз: анкилозирующий спондилит, поздняя стадия, активность высокая. Двусторонний сакроилеит 3–4-й стадии. Внескелетные проявления: выраженная аортальная недостаточность, энтезопатия. Назначена базисная терапия НПВП, которую пациент самостоятельно отменил через 10 дней в связи с эрозивным поражением антрального отдела желудка по результатам эзофагогастродуоденоскопии (рис. 1).

В анамнезе жизни установлены диагнозы: хроническая обструктивная болезнь легких, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, варикозная болезнь вен нижних конечностей, анемия легкой степени. Курит около 40 лет (индекс курильщика – 40 пачка/лет), в настоящий момент – до 7 сигарет в день. Семейный анамнез отягощен: у матери пациента – ИБС, АГ и застойная ХСН.

При поступлении объективно: состояние удовлетворительное. Акроцианоз. Телосложение гиперстеническое. Индекс массы тела – 35,5 кг/м², обхват талии – 112 см. Грудная клетка деформирована, выражен шейно-грудной кифоз, расстояние затылок стенка – 14 см. Выявлено выраженное ограничение движения в позвоночнике: ротация в шейном отделе – 30 градусов, экскурсия грудной клетки – 3 см, боковое сгибание позвоночника справа и слева – 1 см, проба Шобера – 1 см. Расстояние между лодыжками – 102 см, индекс MASES – 0. Периферические суставы не изменены. Перкуторный звук – легочный. Дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений – 66 в мин. На всех точках аускультации выслушивается грубый систолический шум с максимумом на аорте, на верхушке – ослабление I тона и самостоятельный систолический шум с иррадиацией в левую подмышечную область; над аортой – дующий диастолический шум. Пульс на лучевых артериях высокий, скорый, определяется «пляска каротид». Артериальное давление (АД) – 140/20 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги, безболезненна. Симптом Пастернацкого отрицательный. Отеков нет. Пульсация на артериях стоп сохранена.

При лабораторном исследовании выявлены нормоцитарная анемия легкой степени (эритроциты – 3,95 × 10¹²/л, гемоглобин – 115 г/л), повышение острофазовых показателей (СОЭ – 26 мм/ч, СРБ 26 мг/л), гиперурикемия (мочевая кислота – 511 мкмоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (постпрандиальная гликемия через 2 ч – 9,2 ммоль/л). На фоне приема аторвастатина 20 мг/сут целевой уровень липидов не достигнут (общий холестерин 3,4 ммоль/л, триглицериды – 1,2 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности – 1,9 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности – 0,9 ммоль/л). Остальные показатели находились в пределах нормы, СКФ по формуле CKD-EPI – 95 мл/мин/1,73 м².

Молекулярно-генетическое исследование: ген HLA B27 выявлен.

Были рассчитаны индексы активности AC (BASDAI – 7, ASDAS-CPB – 2,1), оценены тесты клинической выраженности хронической обструктивной болезни легких (mMRS – 2, CAT – 11). Тест 6-минутной ходьбы составил 400 м.

ЭКГ при поступлении: ритм синусовый, частота сер-

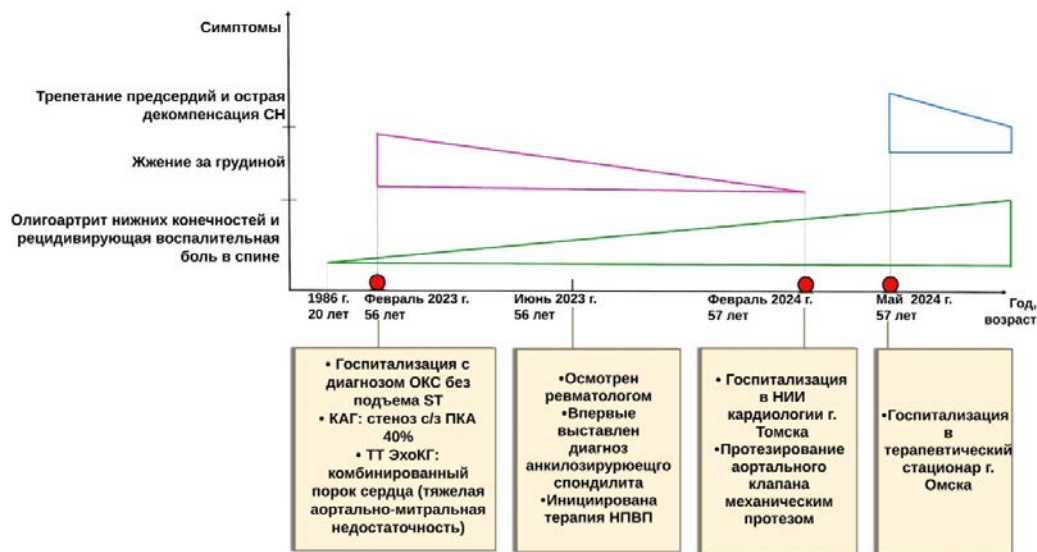


Рис. 1. Схема истории болезни пациента Н.

Примечание: ОКС – острый коронарный синдром; КАГ – коронарография; ТТ ЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; с/з ПКА – средняя треть правой коронарной артерии; СН – сердечная недостаточность.

Fig. 1. Schematic medical history of patient N.

Note: ACS – acute coronary syndrome; CAG – coronary angiography; TT Echo – transthoracic echocardiography; NSAID – nonsteroidal anti-inflammatory drugs; m/t RCA – middle third of the right coronary artery; HF – heart failure.

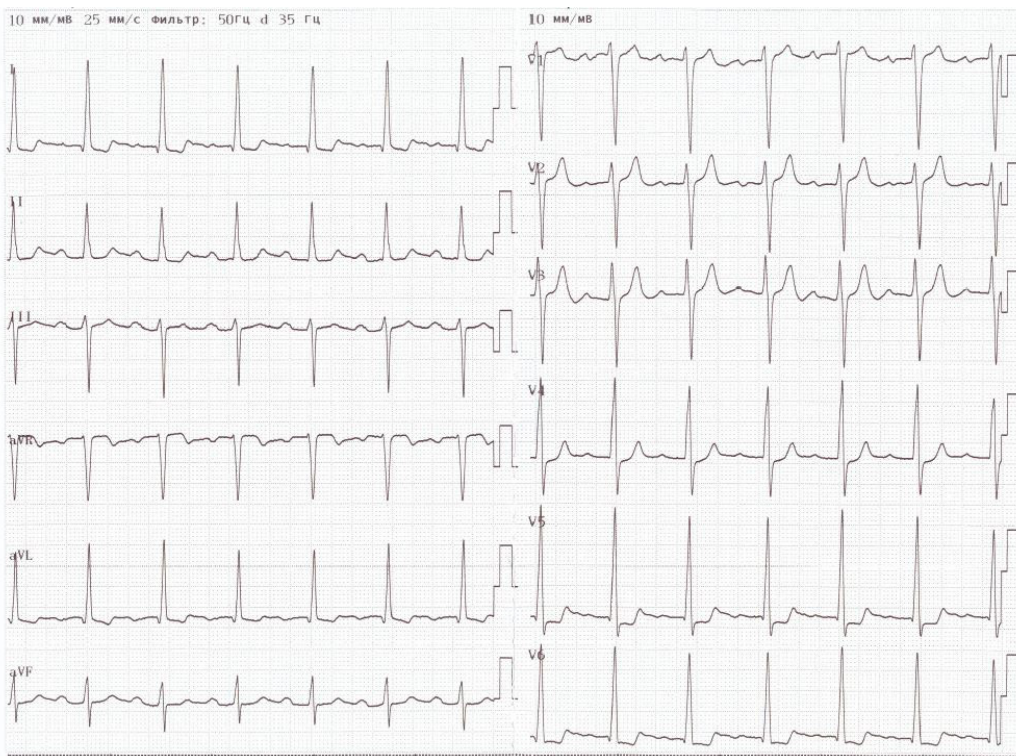


Рис. 2. Электрокардиограмма пациента Н.
Fig. 2. ECG of patient N.

дечных сокращений – 78 уд./мин. Неполная АВ блокада I степени (PQ = 300 мс), гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) (RV5 + SV1 = 46 мм, RavL = 16 мм, депрессия ST в I, aVL, V4–V6) (рис. 2).

При трансторакальной ЭхоКГ при поступлении (рис. 3) выявлены: увеличение полостей левого предсердия (ЛП) (индекс объема ЛП – 55,9 мл/м²), правого желудочка

(ПЖ) (36 × 107 мм) и ЛЖ (конечный диастолический объем – 287 мл, конечный систолический объем – 102 мл); эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (индекс массы миокарда – 153 г/м²; относительная толщина стенки – 0,32). Глобальная сократительная функция желудочков в норме (ФВ ЛЖ – 64%, TAPSE – 29 мм). Гипокинез нижней стенки, средних и верхушечных отделов нижнебоковой стенки

и базального ниже-перегородочного сегмента ЛЖ. Диастолическая дисфункция ЛЖ 1-й степени. Уплотнение и кальциноз фиброзного кольца и створок аортального клапана, аортальная регургитация 2–3-й степени двумя эксцентрическими потоками (РНТ – 132 мс), небольшой аортальный стеноз (градиент – 21/11 мм рт. ст.). Фиброзное кольцо митрального клапана незначительно расширено (36 мм), уплотнение и фрагментарный кальциноз створок митрального клапана, митральная регургитация

2-й степени (объем митральной регургитации – 43 мл), небольшое повышение градиента на митральном клапане (9/3 мм рт. ст.). Систолическое давление в ПЖ незначительно повышено (34 мм рт. ст.). Дилатация корня аорты на уровне фиброзного кольца аортального клапана – 27 мм, на уровне синуса Вальсальвы – 44 мм, уплотнение стенок восходящей аорты. Брюшная аорта не расширена. Нижняя полая вена не расширена, на вдохе коллабирует достаточно.

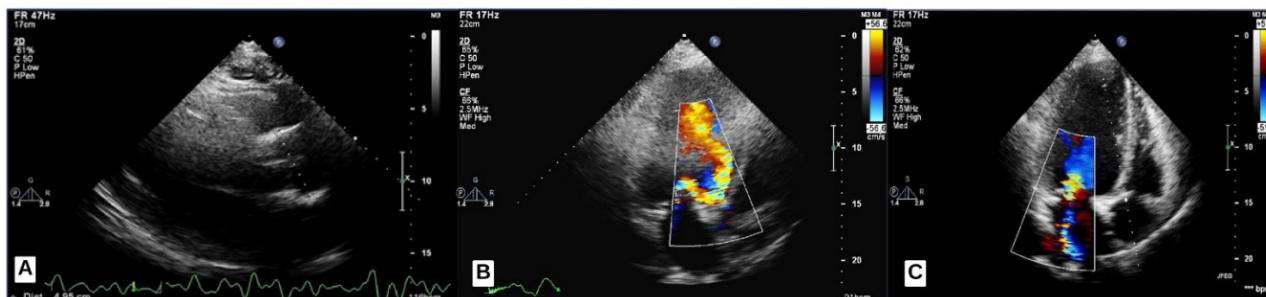


Рис. 3. Трансторакальная эхокардиография пациента Н. демонстрирует дилатацию левого предсердия, левого желудочка и корня аорты в парастеральной позиции по длинной оси в В-режиме (А), аортальную регургитацию в апикальной 5-камерной позиции (В) и митральную регургитацию в апикальной 4-камерной позиции (С) в цветовом доплер-режиме

Fig. 3. Transthoracic echocardiography of patient N. shows dilation of the left atrium, left ventricle and aortic root in the parasternal long-axis view in B-mode (A), aortic regurgitation in the apical 5-chamber view (B) and mitral regurgitation in the apical 4-chamber view (C) in the color Doppler mode

При ультразвуковом дуплексном исследовании выявлены эксцентрические гетерогенные бляшки со стенозом до 20% в бифуркации общих сонных и общих бедренных артерий.

По результатам МСКТ-панаортографии (рис. 4) зарегистрировано атеросклеротическое поражение грудной аорты и сосудов нижних конечностей, а также расширение корня аорты без признаков расслоения стенки и пристеночного тромбоза, обызвествления в коронарных артериях, КТ-признаки анкилозирующего спондилита (рис. 5).

На основании комплексного обследования пациенту был выставлен следующий диагноз:

Основное заболевание: комбинированный порок сердца: сложный порок аортального клапана с преобладанием недостаточности (аортальная регургитация 3-й степени, аортальный стеноз 1-й степени), недостаточность митрального клапана (митральная регургитация 2-й степени). Аортит с дилатацией корня аорты. Гемодинамическая стенокардия. Неполная АВ блокада I степени. Симптоматическая АГ, неконтролируемая АГ. Дислипидемия. Нарушение толерантности к глюкозе. Ожирение 2-й степени. Риск 4. Целевые значения АД 120-139/70-79 мм рт. ст.

Фооновое заболевание: анкилозирующий спондилит, HLA B27 позитивный, поздняя стадия (двусторонний сакроилеит 3-4-й стадии, синдесмофиты), активность высокая (BASDAI 7, ASDAS-CPB 2,1). Шейно-грудной кифоз (расстояние затылок-стена 14 см). MASES 0. Внескелетные проявления: аортит с дилатацией корня аорты, комбинированный порок сердца. ФК II.

Осложнение: ХСН с сохраненной ФВ (64%), IIA стадия, ФК II.

Сопутствующие заболевания: ИБС. Атеросклероз коронарных артерий: стеноз правой коронарной артерии 40%. Атеросклероз общих сонных и общих бедренных ар-

терий со стенозами до 20%. Хроническая обструктивная болезнь легких III стадии (GOLD 3), клинически выраженная (mMRS- 2, CAT- 11), с частыми обострениями. Дыхательная недостаточность I степени. Хроническое легочное сердце. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Анемия хронических заболеваний легкой степени.

Пациенту 26.02.2024 г. выполнена операция – протезирование аортального клапана механическим протезом «Мединж 2 АДМ 27» в условиях искусственного кровообращения и анте-ретроградной холодовой кардиopleгии раствором «Кустодиол». В ходе операции показаний для оперативного лечения митрального клапана не выявлено. Макроскопически створки аортального клапана деформированы, утолщены, белесоватого цвета, плотноватой консистенции; микроскопически – фиброзная дегенерация клапана с явлениями гиалиноза, что соответствует фиброзирующему вальвулиту аортального клапана (рис. 6).

Послеоперационный период протекал без осложнений. После операции пациент отметил улучшение самочувствия: исчезло жжение за грудиной, увеличилась переносимость физической нагрузки, нормализовалось АД – 124/86 мм рт. ст. Контрольная ЭхоКГ выявила хорошую функцию механического протеза аортального клапана, ФВ ЛЖ в норме, митральная регургитация 1-й степени, зоны гипокинеза не определяются. Больной выписан в удовлетворительном состоянии.

При телефонном контакте с пациентом через 2 мес. после выписки установлено, что пациент принимает только кардиологические препараты, у ревматолога не наблюдается, противоревматическую терапию не принимает. В мае 2024 г. госпитализирован в дежурный терапевтический стационар в связи с впервые возникшим пароксизмом трепетания предсердий и острой декомпенсацией ХСН.



Рис. 4. МСКТ-панораография пациента Н. Расширение корня аорты на уровне фиброзного кольца – 33 × 32 мм; на уровне синусов Вальсальвы – 53 × 50 мм

Fig. 4. MSCT panorathography of patient N. Dilatation of the aortic root: dimensions at the level of the aortic annulus 33 × 32 mm, at the level of the sinuses of Valsalva 53 × 50 mm

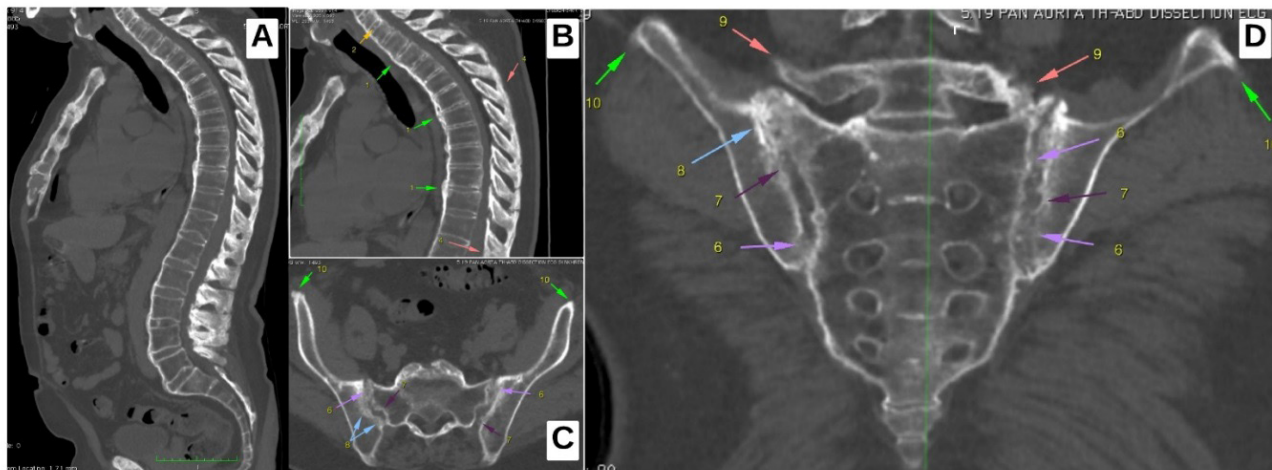


Рис. 5. Мультиспиральная компьютерная томография позвоночника (А, В) и сакроилеальных сочленений (С, D) пациента Н.

Примечание: на рисунках А, В: усиление грудного кифоза и поясничного лордоза позвоночника и множественные краевые синдесмофиты и окостенение передней продольной связки – «бамбуковый позвоночник» (1, зеленые стрелки); снижение высоты межпозвонковых дисков (2, желтая стрелка); оксификация межостистых и надостистых связок (4, розовые стрелки). На рисунках С, D: КТ-признаки сакроилеита 3-4-й стадии: анкилоз в верхних и нижних отделах суставных щелей (6, сиреневые стрелки); неравномерное сужение суставных щелей с узурацией (7, фиолетовые стрелки); субхондральный склероз (8, голубые стрелки); оксификация подвздошно-поясничных связок (9, розовые стрелки); небольшие экзостозы в области гребней подвздошных костей (10, зеленые стрелки).

Fig. 5. MSCT of the spine (A, B) and sacroiliac joints (C, D) of patient N.

Note: In the Figures A and B: increased thoracic kyphosis and lumbar lordosis of the spine and multiple marginal syndesmophytes and ossification of the anterior longitudinal ligament – “bamboo spine” (1, green arrows); decreased height of the intervertebral discs (2, yellow arrow); ossification of the interspinous and supraspinous ligaments (4, pink arrows). In the Figures C and D: CT signs of stages 3-4 sacroiliitis: ankylosis in the upper and lower parts of the sacroiliac joint (6, lilac arrows); uneven narrowing of the joint spaces with erosions (7, purple arrows); subchondral sclerosis (8, blue arrows); ossification of the iliolumbar ligaments (9, pink arrows); small exostoses of the iliac crests (10, green arrows).

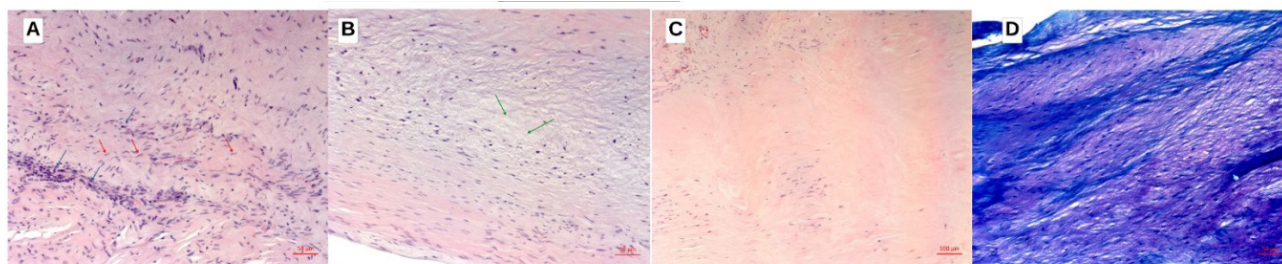


Рис. 6. Гистологическое исследование створок аортального клапана (операционный материал) пациента Н. А, В – окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 200$, С – окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 100$. D – окраска толуидиновым синим, увеличение $\times 200$
Примечание: А – равномерно выраженный фиброз (красная стрелка), неравномерная воспалительная диффузно-очаговая лимфоидная инфильтрация (синяя стрелка); В – очаговый миксоматозный отек (зеленая стрелка); С – очаговый гиалиноз; D – очаговый и слабо выраженный феномен метакромазии (окрашено в розоватый оттенок).
Figure 6. Histological examination of the aortic valve leaflets (surgical material) of the patient N. A, В – hematoxylin-eosin staining, magnification $\times 200$, C – hematoxylin-eosin staining, magnification $\times 100$. D – toluidine blue staining, magnification $\times 200$
Note: A: fibrosis is uniformly expressed (red arrow). Uneven inflammatory diffuse-focal lymphoid infiltration (blue arrow); B: focal myxomatous edema (green arrow); C: focal hyalinosis; D: phenomenon of metachromasia colored in a pinkish tint is focal and weak expressed.

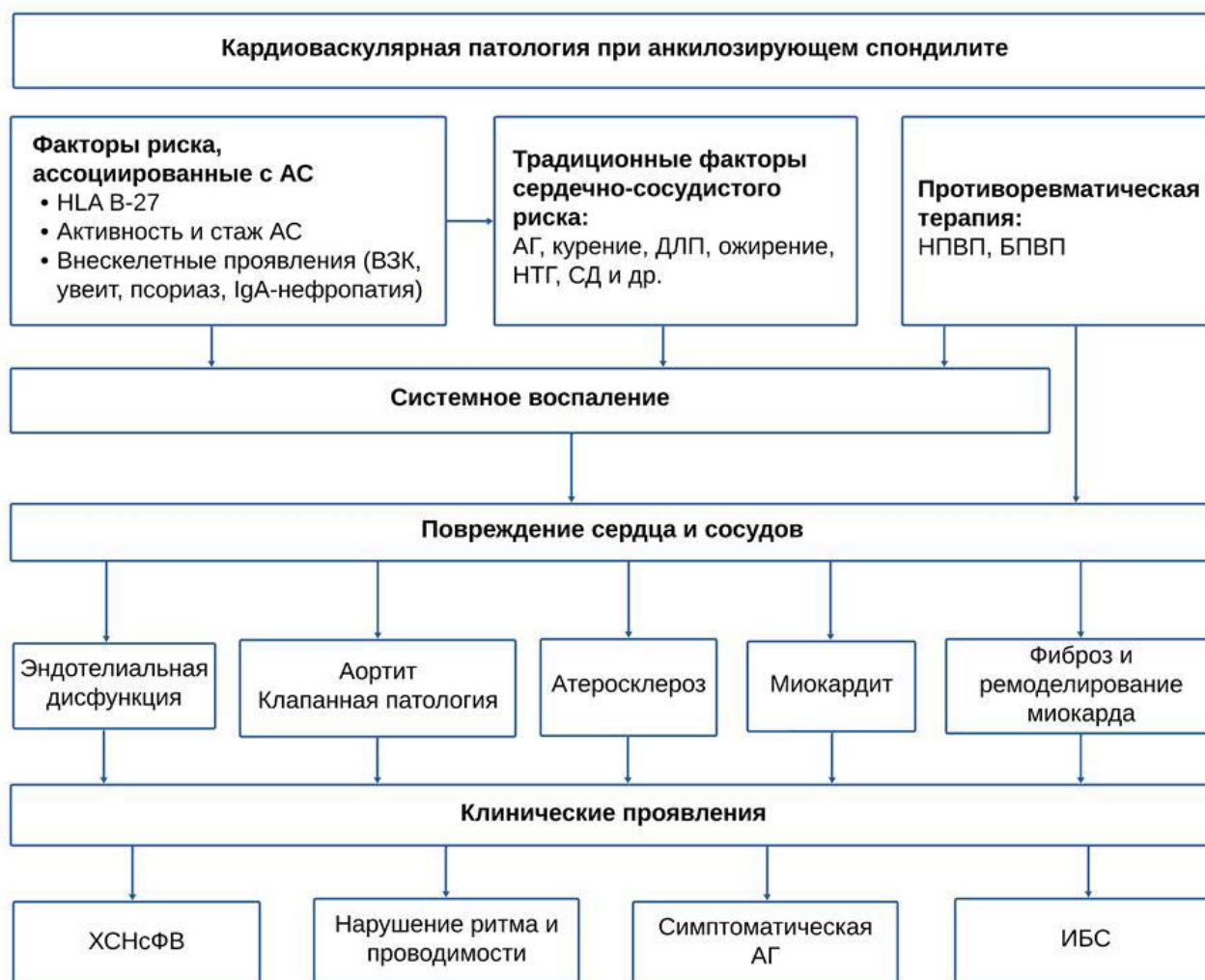


Рис. 7. Патогенез кардиоваскулярной патологии при анкилозирующем спондилите
Примечание: объяснение см. в тексте. АС – анкилозирующий спондилит; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; АГ – артериальная гипертензия, ДЛП – дислипидемия; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; СД – сахарный диабет; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ИБС – ишемическая болезнь сердца.
Fig. 7. Pathogenesis of cardiovascular pathology in ankylosing spondylitis
Note: see text for explanation. AS – ankylosing spondylitis; IBD – inflammatory bowel disease; AH – arterial hypertension; DLP – dyslipidemia; IGT – impaired Glucose Tolerance; DM – diabetes Mellitus; NSAID – nonsteroidal anti-inflammatory drugs; BAIFD – basic anti-inflammatory drugs; CHF PEF – chronic heart failure with preserved ejection fraction; IHD – ischemic heart disease.

Обсуждение

АС относится к группе серонегативных спондилоартритов, имеет наследственную предрасположенность и ассоциирован с носительством гена гистосовместимости HLA B27. Частота встречаемости заболевания среди взрослого населения составляет 0,02–2,0%. Наибольшую заболеваемость АС регистрируют в возрасте 25–35 лет, мужчины болеют в 3–6 раз чаще женщин³. У представленного нами пациента диагноз АС не вызывает сомнений: присутствуют как клинические диагностические критерии (воспалительная боль в спине, ограничение движений в позвоночнике и дыхательных экскурсий грудной клетки), так и рентгенологические критерии заболевания (двусторонний сакроилеит 3–4-й степени, синдесмофиты). Кроме того, был обнаружен ген HLA B27, который выявляют у 75–90% пациентов с АС⁴.

Согласно данным литературы, во всем мире наблюдается несвоевременная диагностика этого заболевания, средняя задержка постановки диагноза АС составляет 6,7 года [6]. Это связано с недостаточной осведомленностью пациентов и врачей о заболевании как возможной причине боли в спине; с поздней обращаемостью к врачу в связи с длительным малосимптомным течением болезни; отсутствием патогномичных лабораторных и инструментальных проявлений на ранних этапах болезни; дебютом заболевания с внеаксиальных и внескелетных проявлений и др.

Не стал исключением и наш пациент, диагноз АС ему был установлен только спустя 36 лет от дебюта болезни на поздней клинической стадии. При этом поводом для обращения пациента за медицинской помощью стало развитие выраженных внескелетных сердечно-сосудистых осложнений. Несмотря на выраженное ограничение подвижности позвоночника, аксиальные проявления болезни со слов пациента мало влияли на качество его жизни и не побуждали пациента обратиться к врачу, диагноз АС впервые был заподозрен врачами-кардиологами. При обследовании у пациента выявлено повышение воспалительных маркеров (СРБ, СОЭ) и индексов активности BASDAI, ASDAS-СРБ, что указывает на активное системное воспаление. Известно, что персистенция повышенных уровней СРБ и высокая активность АС сопряжены с более высоким риском ССЗ [3], а позитивность по HLA B27 – с клинически значимой клапанной патологией и фибрилляцией предсердий [2, 4].

В многочисленных исследованиях у пациентов с АС регистрируют увеличение заболеваемости и смертности от ССЗ [2, 7]. В качестве предикторов смертности рассматривают продолжительность и тяжесть заболевания, наличие внескелетных проявлений, повышение маркеров воспаления, позднюю диагностику и наличие коморбидности, в первую очередь ССЗ [1, 2, 4, 7]. Увеличение кардиоваскулярного риска при АС связывают главным образом с хроническим системным воспалением, которое способствует раннему развитию и быстрому прогрессированию атеросклероза и связанных с ним заболеваний, а также оказывает прямое иммуновоспалительное воздействие на ткани сердца и сосудов с формированием аортита, клапанной патологии, аритмий и блокад сердца, ремоделирования миокарда и его дисфункции

[2, 7, 8] (рис. 7). Провоспалительные цитокины воздействуют непосредственно на ткани (эндотелий сосудов, миокард, энтезисы и др.) и опосредованно на ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники, негативно влияют на ключевые звенья кардиоренального и метаболического континуумов, окислительного стресса, системы гемостаза, что способствует накоплению традиционных факторов риска в популяции пациентов с АС [2]. К ведущим причинам высокого кардиоваскулярного риска у пациентов с АС относят генетическую предрасположенность и негативное влияние противоревматических препаратов на сердечно-сосудистую систему. В реальной клинической практике у пациентов с АС, как правило, имеет место синергия указанных выше факторов. В частности, у нашего пациента выявлены отягощенный по ССЗ семейный анамнез, курение, ожирение 2-й степени, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, гиперурикемия, малоподвижный образ жизни, а также позитивность по HLA B27, большая продолжительность (более 35 лет) и высокая активность АС, что ассоциируется с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. При АС установлено увеличение риска развития ИБС и ее осложнений [2, 7], а дебют АС в молодом возрасте и повышенные уровни СРБ сопряжены с высоким риском раннего развития ИБС [9]. При комплексном обследовании нашего пациента выявлено клинически незначимое атеросклеротическое поражение правой коронарной артерии со стенозом до 40%, а также общих сонных и бедренных артерий – до 20%. Тяжесть клинических проявлений в большей степени была обусловлена клапанной патологией, приведшей к формированию застойной сердечной недостаточности.

Аортальная недостаточность является характерным, но редким сердечно-сосудистым проявлением АС [1, 10]. Ее формирование обусловлено не только хроническим аортитом с последующей дилатацией корня аорты (относительная аортальная недостаточность), но и фиброзирующим вальвулитом аортального клапана. По результатам гистологического исследования ткани клапанов и стенки аорты, при АС обнаруживаются отек, воспалительные и дегенеративные изменения стромы интимы, медиа и адвентиции с поражением vasa vasorum (облитерирующий эндартериит), что со временем приводит к фиброзно-рубцовым изменениям стенки аорты и створок клапана, периаортальной жировой клетчатки [5, 10]. Аортит относят к поздним клиническим проявлениям АС, однако это связано в большей степени с запоздалой диагностикой процесса. Аортит при АС часто протекает малосимптомно и диагностируется ретроспективно, поскольку наиболее доступный метод диагностики ЭхоКГ позволяет поставить диагноз только на стадии формирования выраженных поствоспалительных фиброзных изменений в виде дилатации аорты и аортального порока.

Внедрение в повседневную клиническую практику современных методов диагностики магнитно-резонансной, компьютерной и позитронно-эмиссионной томографии сердца позволит осуществлять своевременную диагностику не только аортита, но и периаортита на ранних стадиях, а своевременное назначение активной противовоспалительной терапии даст возможность предупредить

³ Анкилозирующий спондилит: Федеральные клинические рекомендации. Ассоциация Ревматологов России. 2018 г. URL: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_175/ (05.11.2024).

⁴ Там же.

или замедлить необратимые структурные изменения в тканях. Кроме латентного течения еще одной особенностью аортита при АС является локальное поражение в области корня и восходящего отдела аорты. В патогенезе АС ведущая роль принадлежит поражению энтезисов (область прикрепления связок, сухожилий и суставных капсул к костям). Первично возникает воспаление с деструкцией ткани, и только потом в местах воспаления развивается остеопролиферация с формированием синдесмофитов и энтезофитов. Обнаружено, что ткани в месте прикрепления аортального клапана к аорте и периферические энтезисы имеют гистологическое сходство. По результатам экспериментальных исследований в тканях корня аорты и аортального клапана, но не в миокарде, при АС выявлены резидентные Т-клетки энтезисной ткани. Сверхэкспрессия интерлейкина (ИЛ)-23 *in vivo* приводила к инфильтрации Т-клетками, макрофагами и нейтрофилами тканей в месте прикрепления аортального клапана к стенке аорты и в энтезисах [11, 12]. Со временем воспаление и фиброз могут распространяться в нижнюю часть межпредсердной перегородки в область АВ узла с развитием нарушений проводимости и в область аорто-митрального соединения с формированием утолщения эндокарда в виде гребня («субаортальный гребень» или «subaortic bump» [10]), а также утолщения и деформации створок аортального и митрального клапанов. Описаны редкие случаи поражения коронарных артерий при АС [13, 14]. У большинства пациентов с АС наблюдается относительно доброкачественное течение аортального порока, его медленное формирование в течение многих лет с развитием аортальной регургитации 1–2-й степени. Однако у части пациентов возникает тяжелая аортальная регургитация, требующая хирургической коррекции. Сочетанные и комбинированные клапанные пороки не характерны при АС. Формирование стеноза устья аорты особенно с его кальцификацией, вероятно, не связано с АС, а обусловлено механизмами патогенеза, схожими с общей популяцией. Недостаточность митрального клапана возникает реже вследствие распространения фиброза с субаортальных тканей на переднюю створку митрального клапана [5, 10]. У нашего пациента, согласно результатам ЭхоКГ и МСКТ-панаортографии, был выявлен сложный аортальный порок вследствие хронического аортита с дилатацией корня аорты и фиброзирующим вальвулитом, подтвержденный прижизненным гистологическим исследованием операционного материала, что совпадает с данными литературы [5, 10]. Формирование тяжелой аортальной регургитации у данного пациента обусловлено длительным, более 35 лет, течением АС и отсутствием систематической противовоспалительной терапии, возможно, носительством гена HLA B27. Митральная регургитация была вторичной по отношению к патологии аортального клапана и связана с нарушением внутрисердечной гемодинамики (митрализацией аортального порока). При контрольной ЭхоКГ после оперативного вмешательства митральная регургитация была в пределах физиологической 1-й степени.

По данным литературы, у большинства пациентов с АС имеет место хороший долгосрочный исход хирургической коррекции порока, однако прогноз хирургического вмешательства зависит от активности воспаления. Описаны случаи послеоперационной несостоятельности протеза клапана вследствие активно протекающих аортита и периаортита, которые потребовали повторного вмешательства [5]. При планировании хирургического

вмешательства на аортальном клапане пациентам с АС рекомендован периоперационный прием иммуносупрессивных препаратов для контроля активности АС и улучшения исхода операции [5, 13]. В нашем клиническом случае пациент был иногородним, у ревматолога не наблюдался, противоревматическую терапию не принимал. Ввиду отсутствия тяжелых системных проявлений АС, за исключением клапанной патологии, было принято решение провести хирургическое вмешательство без противовоспалительной терапии с рекомендацией инициации лечения иммуносупрессивными препаратами после выписки под наблюдением ревматолога по месту жительства. Последующий отказ нашего пациента от наблюдения ревматолога и противоревматической терапии не только стал одной из причин развития трепетания предсердий и острой декомпенсации сердечной недостаточности, но и поставил под сомнение долгосрочный прогноз оперативного вмешательства.

Достаточно часто (в 10–33% случаев) при АС диагностируют нарушения ритма и проводимости сердца, которые обычно предшествуют другим кардиальным проявлениям [7, 15]. Наиболее часто регистрируют АВ блокаду I степени, реже – АВ блокаду II–III степеней и блокаду ножек пучка Гиса [2, 7]. По данным шведского регистра, у пациентов с АС риск развития АВ блокады увеличен в 2,3 раза, фибрилляции предсердий – в 1,3 раза, имплантации электрокардиостимулятора – в 2,1 раза по сравнению с общей популяцией [16]. АВ блокада при АС развивается при активном воспалении в миокарде межпредсердной перегородки и / или дисфункции АВ узла вследствие облитерирующего эндартериита мелких сосудов, кровоснабжающих АВ узел [2]. Риск развития фибрилляции предсердий у пациентов с АС в 1,8 раза выше, чем у лиц без АС вследствие избыточного поствоспалительного фиброзирования миокарда, проводящей системы сердца и эпикарда [7, 15]. Таким образом, имеющиеся у пациента нарушения АВ проводимости и ритма являются типичными для АС и требуют динамического наблюдения и коррекции в связи с неблагоприятным прогнозом.

Достаточно непростым является дифференциальный диагноз причин боли в области сердца у нашего пациента. При наличии типичных для стенокардии характера боли, ее локализации, связи с физической нагрузкой и эффективности короткодействующих нитратов имеют место и нетипичные признаки: появление жжения в покое в положении лежа, большая продолжительность до 30–40 мин, купирование боли при изменении положения тела. Все это предполагает сложный и многофакторный генез боли. Кардиальными причинами боли могут выступать тяжелая аортальная недостаточность и коронарный атеросклероз, которые в условиях низкого диастолического давления в аорте не могут обеспечить адекватную перфузию миокарда при увеличенной работе сердца вследствие перегрузки объемом ЛЖ, особенно при физической нагрузке. Гемодинамический генез боли подтверждает факт исчезновения жалоб и зон гипоксии при ЭхоКГ после хирургической коррекции порока. Некардиальными причинами боли являются наличие у пациента кифотической деформации позвоночника и сопутствующей ей межреберной невралгии, а также грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Все это в совокупности затрудняет правильную диагностику кардиальной патологии и обуславливает разный терапевтический подход при ведении данного пациента.

Еще одной причиной увеличения кардиоваскулярного риска при АС является широкое использование НПВП, которые являются препаратами 1-й линии терапии АС в связи с их способностью замедлять рентгенологическое прогрессирование поражения позвоночника⁵. Известно, что НПВП увеличивают частоту серьезных сердечно-сосудистых событий в общей популяции независимо от селективности ингибирования циклооксигеназы, особенно у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. Однако влияние НПВП на течение ССЗ при АС изучено недостаточно. Было высказано предположение, что НПВП при АС могут замедлять прогрессирование атеросклероза вследствие уменьшения активности воспаления. В ряде исследований показано, что отсутствие или нерегулярное применение НПВП при АС было связано с увеличением смертности и неблагоприятными исходами ССЗ. Согласно результатам французского когортного исследования с участием 22 929 пациентов с АС, применение НПВП (SHR 0,39 (0,32–0,50); $p < 0,001$) и ингибиторов ФНО-альфа (SHR 0,61 (0,46–0,80), $p < 0,001$) было связано с более низким риском возникновения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [16]. Однако эти результаты следует интерпретировать осторожно, т. к. изначально НПВП могли быть рекомендованы только пациентам без факторов риска и ССЗ.

В других исследованиях получены противоположные результаты [2, 17]. В частности, в корейском когортном исследовании у пациентов с впервые диагностированным АС без предшествующих ССЗ использование больших доз НПВП было ассоциировано с более высоким риском развития ССЗ, включая ИБС, инсульт и застойную сердечную недостаточность [17]. Контроль воспаления с помощью современных противоревматических препаратов не только улучшает течение и прогноз ревматических заболеваний, но и снижает кардиоваскулярный риск. Ранее проведенные исследования показали, что ингибиторы ФНО- α [18] положительно влияют на исходы ССЗ, а ингибиторы ИЛ-17 [19] не оказывают существенного влияния на сердечно-сосудистую смертность и частоту серьезных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АС. Представленный пациент имеет очень высокий кардиоваскулярный риск, что исключает применение НПВП в качестве терапии 1-й линии. Учитывая высокую степень активности АС, с нашей точки зрения, пациенту показаны ингибиторы ФНО- α или ингибиторы ИЛ-17, которые имеют благоприятный профиль кардиобезопасности. Окончательное решение о выборе противовоспалительной терапии должен принимать ревматолог. Предоперационную подготовку пациентов с АС должны осуществлять коллегиально врач-кардиолог и врач-ревматолог с целью максимально компенсировать проявления ХСН и достичь минимальной степени активности АС.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует важность командного подхода к ведению пациентов с коморбидными ревматическими и кардиоваскулярными заболеваниями. Усилия всех врачей, осуществляющих курацию пациентов с АС, должны быть направлены на активную диагностику и лечение ревматологической и

кардиальной патологии, скрининг факторов риска и мониторинг ССЗ, начиная с момента установления диагноза. Хорошее взаимодействие между врачами разных специальностей и пациентом обеспечит оптимальное управление сердечно-сосудистыми рисками.

Благодарность

Благодарим кардиохирургическую бригаду НИИ кардиологии Томского НИМЦ за совместную работу.

Литература / References

1. Ward M.M. Lifetime risks of valvular heart disease and pacemaker use in patients with ankylosing spondylitis. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7:e010016. <https://doi.org/10.1161/jaha.118.010016>
2. Bhattad P.B., Kulkarni M., Patel P.D., Roumia M. Cardiovascular morbidity in ankylosing spondylitis: a focus on inflammatory cardiac disease. *Cureus.* 2022;14(6):e25633. <https://doi.org/10.7759/cureus.25633>
3. Navarini L., Currado D., Marino A., Di Donato S., Biaggi A., Caso F. et al. Persistence of C-reactive protein increased levels and high disease activity are predictors of cardiovascular disease in patients with axial spondyloarthritis. *Sci. Rep.* 2022;7(12):7498. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11640-8>
4. Lai Y., Zhang Y., Mo S. Ma J., Ni T., Lei Z. et al. Prevalence of comorbidities and risk factors in spondyloarthritis: results of a cross-sectional study. *Ann. Rheum. Dis.* 2022;81:e43. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217313>
5. Chetrit M., Khan M.A., Kapadia S. State of the art management of aortic valve disease in ankylosing spondylitis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2020;22(6):23. <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00898-4>
6. Zhao S.S., Pittam B., Harrison N.L., Ahmed A.E., Goodson N.J., Hughes D.M. Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(4):1620–1628. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa807>
7. Buleu F., Sirbu E., Caraba A., Dragan S. Heart involvement in inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(6):249. <https://doi.org/10.3390/medicina55060249>
8. Bolaji O., Oriafio O., Adabale O., Dilibe A., Kuruvada K., Ouedraogo F. et al. A meta-analysis of left ventricular dysfunction in ankylosing spondylitis. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2024;26(7):772–788. <https://doi.org/10.3390/medicina55060249>
9. Zhang M., Zhang H., Dai D., Shen B., Ruan D. Risk factors and clinical significance of ankylosing spondylitis combined with early-onset coronary heart disease. *Altern. Ther. Health Med.* 2024:AT10104. Online ahead of print.
10. Годзенко А.А., Корсакова Ю.О., Румянцева О.А., Бочкова А.Г., Бадокин В.В., Эрдес Ш.Ф. Прогрессирование патологии аорты и клапанов сердца у больных анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(5):509–513. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-509-513>
11. Godzenko A.A., Korsakova Yu.O., Rummyantseva O.A., Bochkova A.G., Badokin V.V., Erdes Sh.F. Progression of aortic and valvular heart diseases in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):509–513. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-509-513>
12. Sherlock J.P., Joyce-Shaikh B., Turner S.P., Chao C.C., Sathe M., Grein J. et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t CD3+CD4–CD8– enthesal resident T cells. *Nat. Med.* 2012;18(7):1069–1076. <https://doi.org/10.1038/nm.2817>
13. Reinhardt A., Yevsa T., Worbs T., Lienenklaus S., Sandrock I., Oberdörfer L. et al. Interleukin-23-dependent $\gamma\delta$ T cells produce interleukin-17 and accumulate in the entheses, aortic valve, and ciliary body in mice. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(10):2476–2486. <https://doi.org/10.1002/art.39732>
14. Balciūnaitė A., Budrikis A., Rumbinaitė E., Sabaliauskienė J., Patamsytė V., Lesauskaitė V. Ankylosing spondyloarthritis resulting severe aortic insufficiency and aortitis: exacerbation of ankylosing spondyloarthritis and stenosis of the main left coronary artery after mechanical aortic valve implantation with cardiopulmonary bypass. *Case Rep. Rheumatol.* 2020;2020:9538527. <https://doi.org/10.1155/2020/9538527>

⁵ Анкилозирующий спондилит: Федеральные клинические рекомендации. Ассоциация Ревматологов России. 2018 г. URL: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_175/ (05.11.2024).

14. Huffer L.L., Furgerson J.L. Aortic root dilatation with sinus of Valsalva and coronary artery aneurysms associated with ankylosing spondylitis. *Tex. Heart Inst. J.* 2006;33(1):70–73.
15. Bengtsson K., Klingberg E., Deminger A., Wallberg H., Jacobsson L.T.H., Bergfeldt L. et al. Cardiac conduction disturbances in patients with ankylosing spondylitis: results from a 5-year follow-up cohort study. *RMD Open.* 2019;5(2):e001053. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001053>
16. Fakhri O., Desmarests M., Martin B., Prati C., Wendling D., Monnet E. et al. Impact of NSAIDs on 8-year cumulative incidence of major cardiovascular events in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide study. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(10):3317–3322. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead072>
17. Kim J.W., Yoon J.S., Park S., Kim H., Lee J.S., Choe J.Y. Risk of cardiovascular disease with high-dose versus low-dose use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2024;83(8):1028–1033. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-225406>
18. Liew J.W., Treu T., Park Y., Ferguson J.M., Rosser M.A., Ho Y.L. et al. The association of TNF inhibitor use with incident cardiovascular events in radiographic axial spondyloarthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2024;68:152482. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2024.152482>
19. Genovese M.C., Mysler E., Tomita T., Papp K.A., Salvarani C., Schwartzman S. et al. Safety of ixekizumab in adult patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: data from 21 clinical trials. *Rheumatology.* 2020;59:3834–3844. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa189>

Информация о вкладе авторов

Реброва Н.В. – разработка концепции и дизайна описания клинического случая, написание обсуждения и резюме, итоговая переработка и окончательное утверждение рукописи для публикации.

Крапивина А.С. – непосредственная курация пациента, сбор, клиническая интерпретация медицинских данных по представленному клиническому случаю, создание иллюстраций, написание первой версии рукописи и участие в переработке статьи.

Связова Н.Н. – проведение, анализ и интерпретация данных ЭхоКГ, подготовка иллюстраций и поиск литературы.

Щербань Н.В. – проведение, анализ и интерпретация данных МСКТ-панаортографии, подготовка иллюстраций и поиск литературы.

Степанов И.В. – проведение, анализ и интерпретация гистологического исследования, подготовка иллюстраций и поиск литературы.

Лихоманов К.С. – курация пациента, сбор, клиническая интерпретация медицинских данных по представленному клиническому случаю, определение тактики ведения пациента, участие в переработке статьи.

Конфликт интересов: конфликт интересов отсутствует.

Сведения об авторах

Реброва Наталья Васильевна, канд. мед. наук, заведующий отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-3294-6568>.

E-mail: rebrova2009@mail.ru.

Крапивина Анастасия Сергеевна, лаборант-исследователь, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-6850-182X>.

E-mail: ya.anastasiya.krapivina99@yandex.ru.

Связова Наталья Николаевна, канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики, младший научный сотрудник, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-7161-4622>.

E-mail: gladkihn@cardio-tomsk.ru.

Щербань Наталья Викторовна, врач-рентгенолог, кабинет рентгеновской компьютерной томографии, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия.

E-mail: rgnatvik@gmail.com.

Степанов Иван Вадимович, канд. мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-8543-6027>.

E-mail: i_v_stepanov@mail.ru.

Лихоманов Константин Сергеевич, канд. мед. наук, врач-кардиолог, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-2103-2437>.

E-mail: ks@cardio-tomsk.ru.

✉ **Реброва Наталья Васильевна**, e-mail: rebrova2009@mail.ru.

Information on author contributions

Rebrova N.V. – case report concept and design; writing of the discussion and abstract; final revision and approval of the manuscript for publication.

Krapivina A.S. – direct patient supervision, collection and clinical interpretation of medical, creation of illustrations, writing of the first version of the manuscript and participation in revision of the article.

Sviazova N.N. – conducting, analyzing and interpreting echocardiography data, preparing illustrations and searching for literature

Shcherban N.V. – conducting, analyzing and interpreting MSCT panaortography data, preparing illustrations and searching for literature.

Stepanov I.V. – conducting, analyzing and interpreting histological examination, preparing illustrations and searching for literature.

Likhomanov K.S. – patient supervision, collection, clinical interpretation of medical data, determining the patient management tactics, participation in revision of the article.

Conflict of interest: there is no conflict of interest.

Information about the authors

Natalya V. Rebrova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-3294-6568>.

E-mail: rebrova2009@mail.ru.

Anastasiya S. Krapivina, Laboratory Research Assistant, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-6850-182X>.

E-mail: ya.anastasiya.krapivina99@yandex.ru.

Natalia N. Sviazova, Cand. Sci. (Med.), Ultrasound Diagnostics Doctor, Junior Research Scientist, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-7161-4622>.

E-mail: gladkihn@cardio-tomsk.ru.

Natalya V. Shcherban, Radiologist of X-ray Computed Tomography Room, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia.

E-mail: rgnatvik@gmail.com.

Ivan V. Stepanov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathoanatomical Department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-8543-6027>.

E-mail: i_v_stepanov@mail.ru.

Konstantin S. Likhomanov, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Department of Atherosclerosis and Chronic Coronary Heart Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-2103-2437>.

E-mail: ks@cardio-tomsk.ru.

✉ **Natalya V. Rebrova**, e-mail: rebrova2009@mail.ru.

Received 23.08.2024;
review received 25.10.2024;
accepted for publication 04.12.2024.

Поступила 23.08.2024;
рецензия получена 25.10.2024;
принята к публикации 04.12.2024.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-177-186>
УДК 616.132-089.844-073

Особенности применения интраоперационного ультразвукового эписканирования аорты в зависимости от клинической ситуации

Г.И. Ким^{1, 2}, М.С. Дадашов^{1, 3}, А.А. Филиппов^{1, 2}, М.А. Новиков^{1, 2},
Д.В. Иванов^{1, 2}, М.С. Каменских^{1, 2}, Д.В. Шматов^{1, 2}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет (СПбГУ),
199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7 9

² Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова,
Санкт-Петербургский государственный университет (СПбГУ),
190103 Российская Федерация, Санкт-Петербург, наб. Фонтанки, 154

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет (СПбГУ),
199106, Российская Федерация, Санкт-Петербург, 21-я лин. В.О., 8а

Аннотация

Одной из важных целей при хирургическом лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы является минимизация осложнений. Наиболее опасными осложнениями являются периоперационное острое нарушение мозгового кровообращения и энцефалопатия. Риск их возникновения значительно возрастает без тщательной предоперационной и интраоперационной оценки. Проведение компьютерной томографии (КТ) перед операцией является «золотым стандартом» для исключения кальциноза аорты. Однако данных КТ не достаточно для полноценной визуализации атероматозных изменений. Интраоперационное ультразвуковое эпиаортальное сканирование (ЭпиУЗИ) позволяет с высокой точностью выявить наличие или отсутствие атероматозного изменения восходящей части и дуги аорты. В то же время применение ЭпиУЗИ не получило широкого распространения. В статье представлены три клинических случая коронарного шунтирования, демонстрирующих использование предоперационной КТ и интраоперационного ЭпиУЗИ пациентам, которым проводили коронарное шунтирование. На основе данных визуализирующих методик изменялась хирургическая тактика во время операции: смена места канюляции, использование методики «Single clamp» и операция на работающем сердце. Предоперационная КТ и интраоперационное ЭпиУЗИ в совокупности позволяют выбрать правильную тактику хирургического лечения и тем самым снизить риск осложнений.

Ключевые слова:	сердечно-сосудистая хирургия; эпиаортальное УЗИ; компьютерная томография; периоперационный инсульт; неврологические осложнения.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	пациенты, представленные в данных клинических случаях, дали информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.
Для цитирования:	Ким Г.И., Дадашов М.С., Филиппов А.А., Новиков М.А., Иванов Д.В., Каменских М.С., Шматов Д.В. Особенности применения интраоперационного ультразвукового эписканирования аорты в зависимости от клинической ситуации. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(1):177–186. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-177-186 .

Application of intraoperative ultrasound epiaortic scanning in various clinical cases

Gleb I. Kim^{1, 2}, Murad S. Dadashov^{1, 3}, Aleksei A. Filippov^{1, 2},
Maxim A. Novikov^{1, 2}, Dmitry V. Ivanov^{1, 2}, Maxim S. Kamenskikh^{1, 2},
Dmitry V. Shmatov^{1, 2}

¹ St. Petersburg State University,
7-9, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

² St. Petersburg State University Hospital,
154, the Fontanka river emb., St. Petersburg, 190103, Russian Federation

³ Faculty of Medicine, St. Petersburg State University,
8a, 21st line. V.O., St. Petersburg, 199106, Russian Federation

Abstract

One of the important goals in the surgical treatment of diseases of the cardiovascular system is to minimize complications. The most dangerous complication is perioperative acute cerebrovascular accident and encephalopathy. The risk of their occurrence increases significantly without careful preoperative and intraoperative assessment. A preoperative computed tomography (CT) scan is the gold standard to rule out aortic calcification. However, CT data are not sufficient for complete visualization of atheromatous changes. Intraoperative ultrasound epiaortic scanning (EpiUS) allows to identify with high accuracy the presence or absence of atheromatous changes in the ascending part and arch of the aorta. At the same time, the use of EU has not become widespread. The article presents 3 clinical cases demonstrating the use of preoperative CT and intraoperative EU in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Based on these imaging techniques, the surgical tactics during the operation were changed: changing the cannulation site, using the «Single clamp» technique and operating on a beating heart. Preoperative CT and intraoperative EU together make it possible to choose the correct surgical treatment tactics and thereby reduce the risk of complications.

Keywords:	cardiovascular surgery; epiaortic ultrasound; computed tomography; perioperative stroke; neurological complications.
Funding:	the study carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
Compliance with ethical principles:	the patient presented in this clinical case signed informed consent for diagnostic and therapeutic measures.
For citation:	Kim G.I., Dadashov M.S., Filippov A.A., Novikov M.A., Ivanov D.V., Kamenskikh M.S., Shmatov D.V. Application of intraoperative ultrasound epiaortic scanning in various clinical cases. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(1):177–186. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-177-186 .

Введение

Кардиохирургические операции сопряжены с риском возникновения неврологических осложнений, включающих инсульты, транзиторные ишемические атаки, судороги, галлюцинации, делирий [1]. Одним из самых грозных осложнений является инсульт. Частота явного клинического инсульта после операции на сердце, по разным данным, составляет от 1,2 до 6%, в то время как клинически бессимптомный инсульт, выявляемый исключительно с помощью диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии, встречается у 50% прооперированных пациентов [2]. Помимо инсультов еще одним серьезным осложнением после кардиохирургических операций является энцефалопатия, включающая спутанность сознания, делирий, судороги, а то и длительные изменения психического состояния, агрессивность и возбуждение [3]. Все эти неврологические осложнения непосредственно связаны с повышением уровня госпитальной летальности, инвалидизации, снижением качества жизни, а так-

же со значительным увеличением экономических затрат на ведение таких пациентов [4].

Большинство периоперационных неврологических осложнений в кардиохирургической практике имеют эмболическое происхождение. При этом основным источником атероземболизации являются манипуляции на восходящем отделе аорты в ходе операции (канюляция и пережатие аорты) [5]. Использование искусственного кровообращения включает в себя обширные механические манипуляции на аорте. Неотъемлемыми этапами операции по реваскуляризации сердца с использованием аппарата искусственного кровообращения являются наложение кисетных швов на аорту, введение аортальной канюли, а также канюли для кардиоплегии, пережатие восходящей аорты и наложение бокового зажима для формирования проксимальных анастомозов. При этом манипуляции на относительно нормальной сосудистой стенке можно выполнять с минимальным риском. При наличии же атероматозных изменений аорты определенный маневр в ходе операции может привести к разрыву

атеросклеротической бляшки на аорте с высвобождением ее частиц, которые впоследствии могут вызвать эмболизацию и стать причиной ишемического повреждения головного мозга [6].

Именно поэтому необходимо применение точных методик диагностики и верификации патологических изменений аорты. Использование компьютерной томографии (КТ) грудной клетки перед операцией может легко продемонстрировать распространение кальцификации в стенках аорты. Так, например, с высокой точностью можно идентифицировать «фарфоровую аорту» [7] (крайне выраженное атеросклеротическое поражение корня и восходящего отдела аорты).

Однако КТ-диагностики не всегда достаточно для полноценной оценки восходящей части и дуги аорты. Чтобы снизить риск манипуляций на пораженном участке рекомендуется использование интраоперационного ультразвукового эпиаортального сканирования (ЭпиУЗИ), что позволяет предотвратить разрушение атеросклеротических бляшек в ходе манипуляций и уменьшить риск цереброваскулярных осложнений [8]. ЭпиУЗИ аорты представляет собой быструю и высокочувствительную методику [5]. После стернотомии и рассечения перикарда с помощью специального линейного ультразвукового датчика, находящегося в стерильном рукаве, производится исследование. Датчик (7 МГц) помещается непосредственно на аорту (корень, восходящий отдел и дугу аорты), а двухмерные изображения в нескольких плоскостях просвета и стенок аорты появляются на мониторе аппарата УЗИ (рис. 1 А, Б, В). Несмотря на наличие в арсенале такой методики, многие хирурги по-прежнему полагаются лишь на мануальную пальпацию аорты, которая имеет очень низкую чувствительность [5].

Американское общество эхокардиографии рекомендует пять позиций для проведения ЭпиУЗИ: позиции по короткой оси проксимального отдела аорты, средней восходящей аорты, дистального отдела восходящей аорты, по длинной оси восходящей аорты, а также проксимальной дуги аорты [9]. Эта же ассоциация рекомендует использовать методику ЭпиУЗИ пациентам с эмболическим риском (анамнезом цереброваскулярных или периферических сосудистых заболеваний, имеющим признаки атеросклероза аорты, например, по результатам предоперационной эхокардиографии (ЭхоКГ) или же КТ) [9]. Однако в нашей клинике ЭпиУЗИ применяется рутинно всем пациентам, которым проводятся операции на открытом сердце, так как опыт показывает в ряде случаев выявление атероматозно измененного грудного отдела аорты у пациентов без каких-либо предоперационно установленных рисков.

Описание клинических случаев

С 2017 г. в нашей клинике рутинно применяется предоперационное КТ-исследование органов грудной клетки, а также ЭпиУЗИ всем пациентам, подвергающимся открытым операциям на сердце. Это позволило значительно снизить количество неврологических осложнений за счет смены тактики хирургического подхода по каждому отдельному случаю. Приводим собственные наблюдения, демонстрирующие возможности тактических решений в зависимости от клинической ситуации.

Клинический случай 1 – смена места канюляции

Пациентка С., 73 года, поступила в клинику с жалоба-

ми на давящую боль в области грудной клетки при физической нагрузке, купирующуюся в покое через несколько часов, возникающую несколько раз в неделю; на повышение артериального давления (АД) до 170/100 мм рт. ст.; умеренную одышку при физической нагрузке. Был выставлен диагноз: Нестабильная стенокардия с исходом в стенокардию напряжения II функционального класса (ФК). Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Сопутствующее заболевание: Хронический гастрит, ремиссия. Желчекаменная болезнь, холецистэктомия.

По данным трансторакальной ЭхоКГ: полости сердца не расширены. Миокард левого желудочка (ЛЖ) утолщен. Концентрическая гипертрофия ЛЖ. Межжелудочковая перегородка S-образной формы. Зон нарушения локальной сократимости ЛЖ не выявлено. Глобальная сократительная способность ЛЖ сохранена. Сократительная способность свободной стенки правого желудочка (ПЖ) не нарушена. Диастолическая дисфункция ЛЖ. Фракция выброса (ФВ) Simpson 62%, конечно-диастолический объем – 66 мл, конечный систолический объем – 25 мл.

Коронарная ангиография: правый тип коронарного кровообращения. Ствол левой коронарной артерии (ЛКА) – кальцинированное поражение со стенозом просвета до 50%. Передняя межжелудочковая артерия (ПМЖА) – протяженное кальцинированное поражение со стенозом просвета до 90%, огибающая артерия – кальциноз в проксимальном отделе, в дистальном отделе хроническая окклюзия. Ветвь тупого края (ВТК1) протяженное поражение со стенозом просвета до 90%. Правая коронарная артерия (ПКА) – кальцинированное протяженное поражение в проксимальном среднем сегменте дистально со стенозом 85%.

По КТ органов грудной клетки (рис. 2 А, Б, В) были выявлены посттравматическая деформация грудины; консолидированные переломы III–VI ребер слева; кальциноз задней стенки восходящего отдела аорты, дуги аорты, а также кальцинат по передней стенке восходящего отдела аорты перед устьем брахиоцефального ствола.

Принято решение о проведении ортокоронарного шунтирования (АКШ) с использованием искусственного кровообращения. После стернотомии и вскрытия перикарда было выполнено эписканирование аорты, которое позволило выявить выраженный кальциноз восходящего отдела аорты (рис. 2 Г, Д). С использованием ультразвуковой навигации были выбраны участки аорты для канюляции, свободные от поражения (рис. 2 Е). Далее проведено коронарное шунтирование по стандартной методике с использованием искусственного кровообращения. Время окклюзии составило 57 мин. Зарегистрировано самостоятельное восстановление сердечной деятельности на 1-й мин в синусовый ритм. Боковое отжатие и формирование проксимальных анастомозов (между аортой и аутовенами от ВТК2 и ЗМЖВ) также производилось с учетом ЭпиУЗИ.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии. При этом неврологической симптоматики в послеоперационном периоде выявлено не было.

Как видно из приведенного клинического случая, смена места канюляции позволяет избежать повреждения атеросклеротической бляшки и тем самым уменьшает риск возникновения атероземболии. Причем постановка канюль для подключения к аппарату искусственного кровообращения может осуществляться в различные

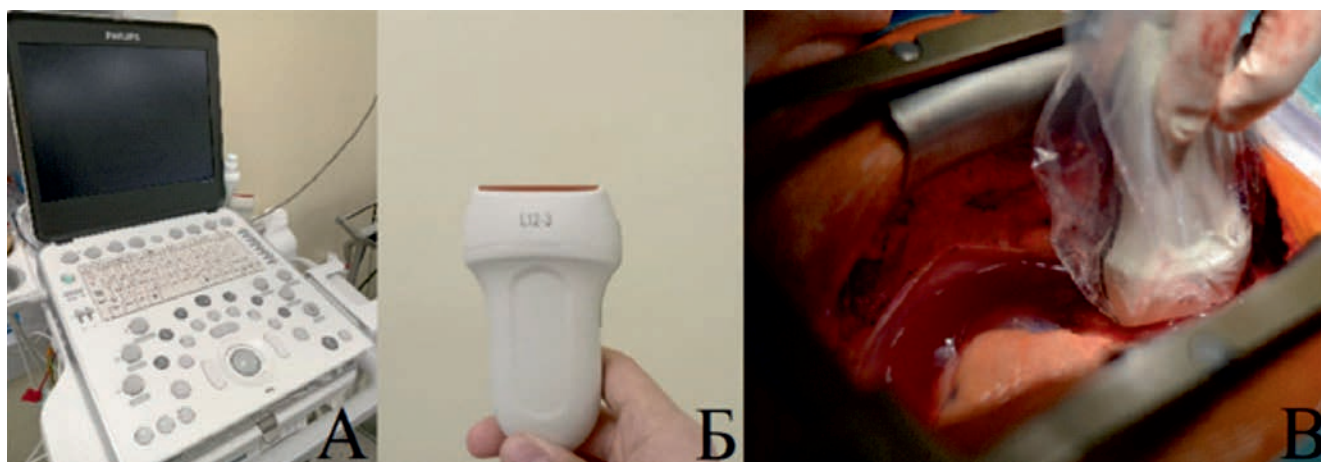


Рис. 1. А – портативный ультразвуковой аппарат высокого класса Philips CX50; Б – специальный датчик для выполнения ЭпиУЗИ; В – интраоперационное фото применения ЭпиУЗИ

Fig. 1. A – portable high-end ultrasound machine Philips CX50; Б – special sensor for performing EU; В – intraoperative photo of using EU

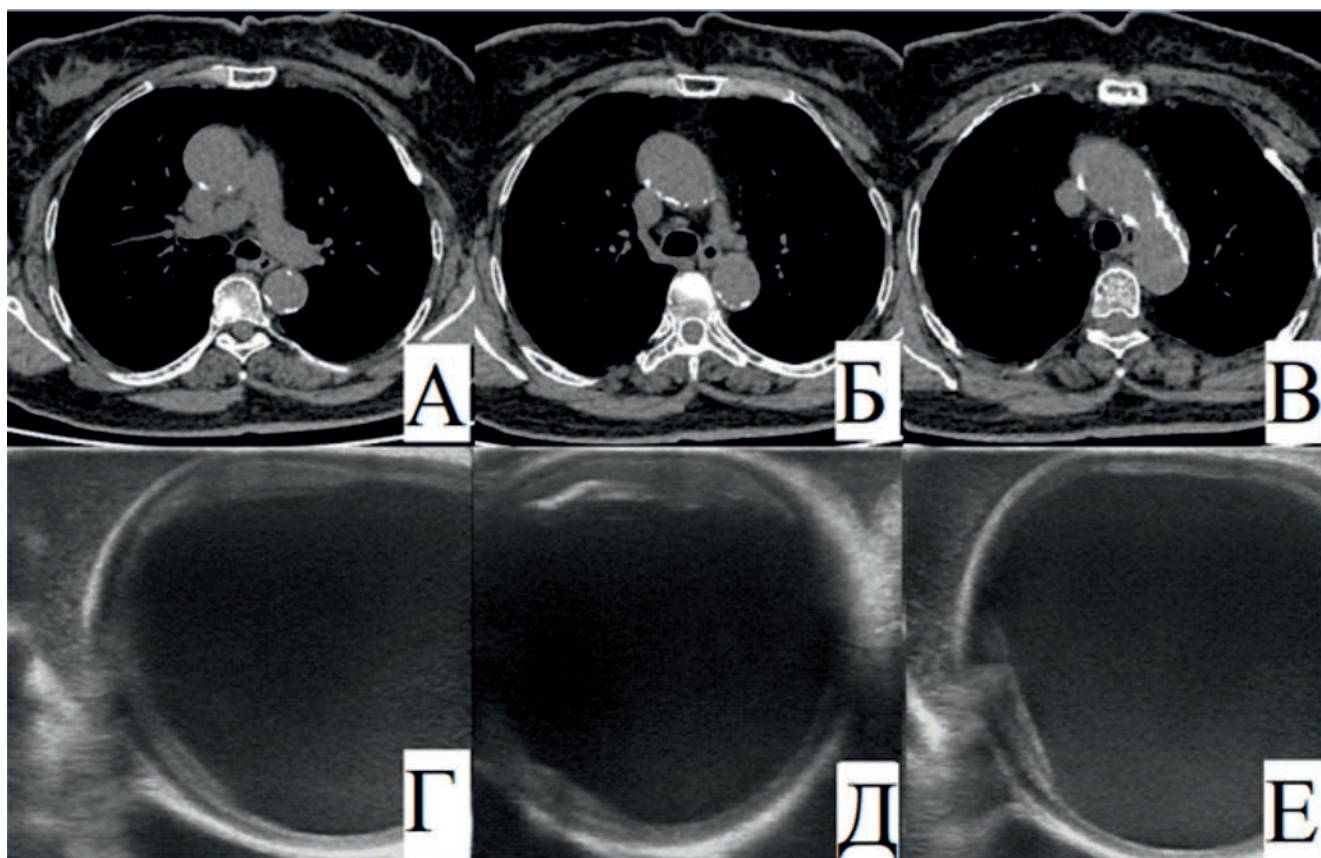


Рис. 2. А, Б, В – компьютерная томография органов грудной клетки до операции – выявлен выраженный кальциноз задней и передней стенки восходящего отдела аорты; Г, Д – выраженный кальциноз аорты по результатам ЭпиУЗИ; Е – найден свободный от кальциноза участок

Fig. 2. А, Б, В – CT scan of the chest before surgery revealed severe calcification of the posterior and anterior walls of the ascending aorta; Г, Д – severe calcification of the aorta according to the results of EU; Е – an area free of calcification was found

локализации: дугу аорты, брахиоцефальный ствол, подключичную и бедренную артерию. По этой методике пережатие аорты происходит дважды: для выполнения кардиopleгии и остановки сердца, а также боковое отжатие для выполнения проксимальных анастомозов с аортой и кондуитами.

Клинический случай 2 – «Single clamp»

Пациент К., 72 года, с жалобами на давящую боль в области грудной клетки при физической нагрузке, которая купируется в покое, возникает несколько раз в неделю, повышение АД до 180/100 мм рт. ст., умеренную одышку при физической нагрузке. Основной диагноз:

Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия III ФК. Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии. Риск 4. Сопутствующее заболевание: Хронический гастрит, ремиссия. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Посттромбофлебитическая болезнь правой и левой нижних конечностей. Ожирение 1-й степени.

По данным трансторакальной ЭхоКГ: полости сердца не расширены (по индексам объема). Миокард ЛЖ незначительно утолщен. Концентрическое ремоделирование ЛЖ. Гипокинез верхушки ЛЖ. Аорта не расширена (при индексации), стенки ее уплотнены. ФВ Simpson 60%, конечно-диастолический объем 88 мл, конечно-систолический объем – 35 мл.

Коронарная ангиография: стеноз ПМЖА 95%, ПКА – стеноз 80%, диагональная артерия – стеноз 50%.

По КТ органов грудной клетки: выявлен кальциноз в проекции проксимальных сегментов коронарных артерий, небольшие кальцинаты в стенках восходящего отдела и дуги аорты (рис. 3 А, Б, В).

Было принято решение о проведении операции (АКШ задняя межжелудочковая ветвь (ЗМЖВ) ПКА, маммарно-коронарное шунтирование (МКШ) ПМЖА). Особенностью пациента явилось отсутствие возможности забора в качестве кондуитов вен нижних конечностей по причине их варикозного расширения. Кондуитом для шунтирования ЗМЖВ ПКА была выбрана левая лучевая артерия.

Несмотря на отсутствие (по данным предоперационной КТ) крупных кальцинированных бляшек в стенках восходящего отдела аорты, по результатам проведенного ЭпиУЗИ восходящий отдел аорты (перед брахиоцефальным стволом) оказался с выраженным атероматозом и участками кальциноза (рис. 3 Г). Было принято решение выполнить операцию по методике однократного пережатия аорты («Single Clamp»). Время окклюзии составило 51 мин. Восстановление сердечной деятельности на 1-й мин в синусовый ритм.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент был выписан через 7 дней после операции в удовлетворительном состоянии. Инфекционных болей после операции не описывал. Неврологическая симптоматика после операции отсутствовала.

Данный клинический случай демонстрирует два принципиальных момента. Во-первых, как было сказано ранее, предоперационная КТ не может выявить атероматоз без выраженного кальциноза. Именно поэтому КТ необходимо дополнять ЭпиУЗИ. Во-вторых, в ряде случаев имеет место смена тактики в виде однократного пережатия аорты. «Single clamp» (однократное пережатие аорты, формирование проксимальных и дистальных анастомозов) осуществляется на пережатой аорте. Тем самым уменьшается риск эмболии от наложения бокового зажима, как это делается при стандартной методике АКШ.

Клинический случай № 3 – «off-pump»

Пациент С., 65 лет, поступил с жалобами на сжимающий дискомфорт в области грудной клетки, с иррадиацией в левую лопатку при ходьбе на 100 м; одышку при ускорении темпа ходьбы, при подъеме по лестнице выше 1–2-го этажа; отеки нижних конечностей. Был поставлен диагноз: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда без подъема сегмента ST неуточненной локализации от 2023 г.). Фоновое: Гипертоническая болезнь 3-й стадии, контролируемая артериальная гипер-

тензия. Ожирение 3-й степени (индекс массы тела – 40). Риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Осложнение: Хроническая сердечная недостаточность 2а стадии, ФК II по NYHA. Риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2VASc 3 балла. Риск геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED – 2 балла. Сопутствующие: Атеросклероз брахиоцефальных артерий: стеноз правой внутренней сонной артерии до 60%. Хроническая обструктивная болезнь легких вне стадии обострения. Псориаз. Резидуальный период после острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в вертебро-базиллярном бассейне (левая гемисфера мозжечка) от 2021 г.

По результатам ЭхоКГ перед операцией: стенки ЛЖ утолщены. Полость ЛЖ не расширена. Глобальная сократительная способность ЛЖ сохранена. Локальных нарушений сократительной способности стенок ЛЖ не выявлено. ЛП незначительно увеличено. Стенки аорты уплотнены. Конечно-диастолический объем – 115 мл, конечно-систолический объем – 47 мл, ФВ Simpson – 59%.

По КТ органов грудной клетки перед операцией: данных за кальциноз восходящего отдела аорты не получено (рис. 4 А, Б, В).

Коронарная ангиография: стеноз ствола ЛКА до 20%, стеноз ПМЖВ на границе проксимальной и средней трети до 70%, в средней трети стеноз 75%, огибающая артерия – без особенностей, стеноз ПКА в средней трети до 75%.

Было принято решение о проведении операции АКШ. При ЭпиУЗИ аорты (рис. 4 Г) отмечается выраженный атероматоз аорты, атеросклеротические бляшки, флотирующие в просвете аорты, в связи с чем полное пережатие аорты невозможно. Принято решение о проведении МКШ-ПМЖА и АКШ-ЗМЖВ ПКА на работающем сердце (off-pump методика без пережатия аорты и использования искусственного кровообращения) при помощи стабилизатора миокарда Ostopus.

После операции у пациента оставались жалобы на общую слабость, однако в динамике отмечалось улучшение самочувствия. Неврологическая симптоматика в виде осложнения после операции в любой форме отсутствовала.

Состояние пациента обсуждено командой Heart Team, включающей заведующего отделением, сердечно-сосудистого хирурга и аритмолога. Пациенту показано проведение радиочастотной аблации вага-трикуспидального истмуса 2-м этапом.

Данный клинический случай демонстрирует ситуацию, когда по данным ЭпиУЗИ выявляется выраженное поражение восходящего отдела аорты. При коронарном шунтировании используется методика хирургической реваскуляризации миокарда, при которой не выполняется ни канюляция, ни пережатие аорты. Возможность реваскуляризации при таких условиях возможна только за счет формирования шунтов, не останавливая сердце. В данном случае были сформированы анастомозы МКШ ПМЖА и АКШ ЗМЖВ ПКА с использованием специальной стабилизирующей миокард системы.

Обсуждение

Методы визуализации, включающие предоперационную КТ и ЭпиУЗИ аорты, позволяют модифицировать тактику в зависимости от выраженности и локализации атеросклеротического поражения [10]. В случае выявления выраженного атероматоза восходящей части и дуги

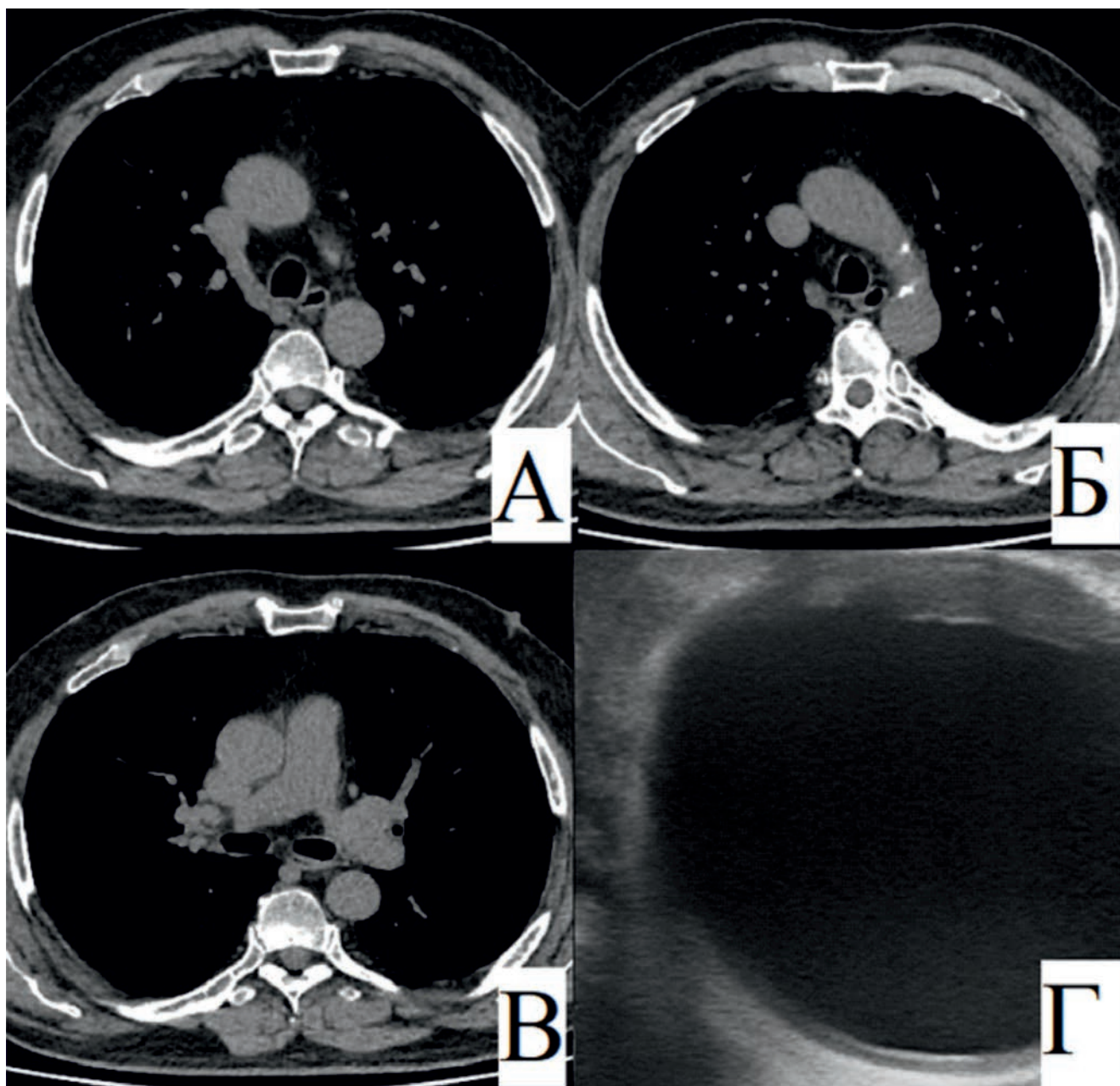


Рис. 3. А, Б, В – компьютерная томография органов грудной клетки перед операцией – небольшие кальцинаты в стенках восходящего отдела и дуги аорты. Г – по результатам ЭпиУЗИ выраженный атероматоз с участками кальциноза
Fig. 3. А, Б, В – CT scan of the OGK before surgery – there are no calcified changes in the ascending section and aortic arch. Г – according to the results of EU, pronounced atheromatosis with areas of calcification

аорты необходимо выбрать альтернативную хирургическую тактику [11]. К таким решениям можно отнести смену локализации места канюляции, коронарное шунтирование на работающем сердце (off-pump), техники «Single-clamp», «No-touch aorta» и другие хирургические методы, позволяющие избежать воздействия на атероматозно измененную аорту [6, 12].

Смена места аортальной и кардиоплегической канюляции при выявлении с помощью ЭпиУЗИ атероматозного поражения стенки аорты является наиболее простой альтернативой. Суть заключается в поиске с помощью ультразвуковой навигации места, свободного от поражения. Например, возможно установить аортальную

канюлю в область дуги аорты при выраженном изменении стенки аорты в области ее восходящего отдела. При отсутствии возможности такой канюляции в дугу аорты можно использовать иную методику канюляции, например, в бедренную артерию.

Классическая методика с наложением бокового зажима для формирования проксимальных анастомозов после завершения работы с дистальными анастомозами может вести также к увеличению риска эмболических осложнений при выраженных атероматозных изменениях в аорте. Причиной является повторное воздействие, так как зажимы накладываются несколько раз. В этом случае возможно применение методики однократного пережатия

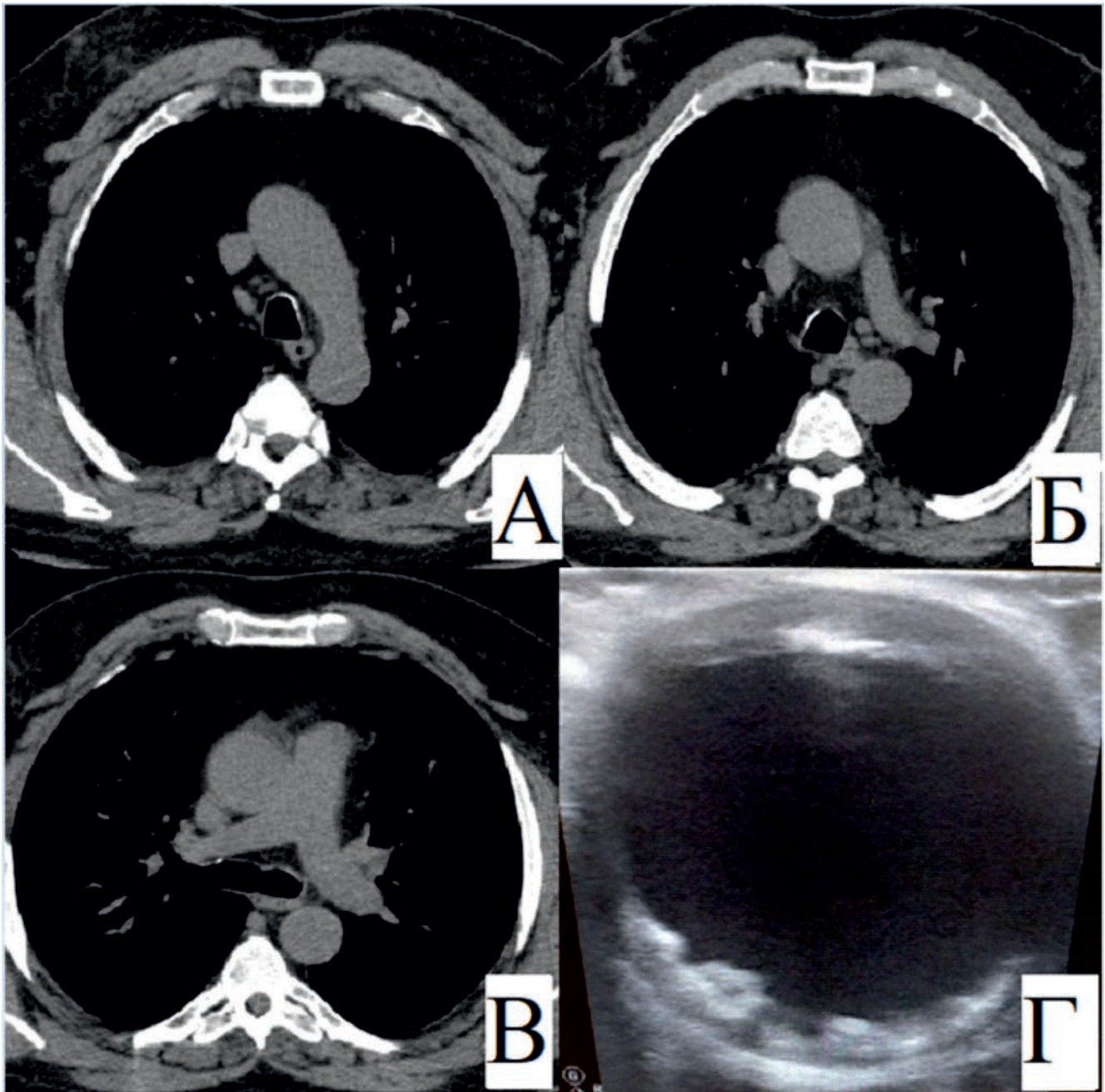


Рис. 4. А, Б, В – компьютерная томография органов грудной клетки до операции. Г – эписканирование (атеросклеротические бляшки, флотирующие в просвете аорты)
Fig. 4. А, Б, В – CT scan of the chest before surgery. Г – episcanning (atherosclerotic plaques floating in the aortic lumen)

аорты (техника «Single-clamp»). В результате уменьшается воздействие на аорту и потенциальный риск неврологических последствий после операции. Однако есть и минус данной техники, так как формирование всех анастомозов при полном однократном пережатии аорты (без снятия зажима) происходит на остановленном сердце, и таким образом увеличивается время искусственного кровообращения.

Одной из наиболее современных техник, снижающих манипуляции на стенке аорты, является применение специальной системы для наложения проксимальных анастомозов «Heartstring Proximal Seal System». Такое

устройство позволяет накладывать швы без использования поперечного или бокового зажима и, соответственно, уменьшать повреждение измененной аорты.

Также одним из возможных вариантов является бесконтактная техника коронарного шунтирования («No-touch aorta»). В частности речь идет о шунтировании на работающем сердце («off-pump coronary artery bypass grafting»). Для такой методики необходимо использовать приборы, фиксирующие миокард и позволяющие оставлять участок коронарной артерии обездвиженным, в то время как сердце будет сокращаться. При этом не требуется подключение аппарата искусственного кровообра-

щения, а значит, и манипуляции на аорте минимальны.

В одном из наиболее крупных исследований по применению методики ЭпиУЗИ команда P. Rosenberger и соавт. провела ретроспективный анализ 6 051 кардиохирургического пациента. Исследование показало, что в 4,1% случаев во время операции была изменена тактика хирурга. Кроме того, они сообщили о снижении частоты случаев острого нарушения мозгового кровообращения в группе с использованием данной методики (на 2,9% меньше, чем в группе без применения ЭпиУЗИ) [13]. Исследование M. Duda и соавт. показало необходимость рутинного использования эписканирования. По результатам в группе пациентов, где применяли ЭпиУЗИ, чаще выявляли изменения аорты, требующие изменения методики оперативного вмешательства [14]. В результате частота периоперационных инсультов в данной группе пациентов была значительно ниже по сравнению с контрольной [13]. Аналогичные результаты получили исследователи из команды A. Yamaguchi и соавт. Они подтвердили данные выводы в своем исследовании: в группе из 909 пациентов, где применялось эписканирование, полностью отсутствовали какие-либо грубые неврологические нарушения [15]. Согласно результатам REGROUP, хирургическая стратегия была изменена у 7,1% пациентов, которым делали ЭпиУЗИ (19 из 269). Исследование не показало разницы в частоте неврологических осложнений между пациентами, у которых проводилось эписканирование, и теми, кому его не проводили. Несмотря на это, авторы указывают на потенциал снижения вреда для пациентов при использовании данной методики [5].

Недавняя работа D.P. Taggart и соавт. REQUEST представляет собой многоцентровое проспективное исследование, предназначенное для оценки эффекта от проведения интраоперационной оценки с помощью ЭпиУЗИ аорты у 1016 пациентов, перенесших операцию АКШ. У 25,2% из всех пациентов были внесены какие-либо изменения в запланированную изначально хирургическую стратегию. Кроме того, авторы подчеркнули, что в их работе уровень внутрибольничной смертности и осложнений был достаточно низким, что свидетельствует о необходимости проведения интраоперационной оценки качества с помощью метода ЭпиУЗИ [16]. Таким образом, применение ЭпиУЗИ может улучшить качество, безопасность и эффективность процедур АКШ, а значит, должно рассматриваться как рутинный процедурный аспект во время кардиохирургических операций.

Имеются данные по сравнительной оценке чувствительности имеющихся на данный момент методик, визуализирующих атероматозные изменения стенки аорты. К ним относятся пальпация аорты, проведение предоперационной КТ, чреспищеводная ЭхоКГ, а также ЭпиУЗИ [17]. Пальпация аорты, которая проводится повсеместно, является крайне низко чувствительной. Такая мануальная методика позволяет выявить кальцинированные бляшки. Однако некальцинированные атероматозные изменения, которые потенциально могут быть более опасными, с точки зрения периферической эмболизации, пропускаются при использовании исключительно пальпации. КТ также значительно уступает интраоперационным методикам, так как выявляет либо значительно измененные, либо кальцифицированные участки. Но такая методика важна в качестве предоперационного планирования, и ее применение обязательно перед каждой операцией на открытом сердце. Чреспищеводная ЭхоКГ имеет высокую

чувствительность, но такая методика не совершенна в силу наличия «слепого пятна», вызванного заполненной воздухом трахеей, которая находится между пищеводом и аортой. Таким образом, чреспищеводная ЭхоКГ не может дать полноценной картины пораженности аортальной стенки. При ЭпиУЗИ точная визуализация восходящей части аорты, как проксимальной, так и дистальной, а также дуги аорты возможна в полном объеме и с крайне высокой чувствительностью [17]. Однако выявленные изменения могут повлиять на тактику лишь интраоперационно. Поэтому важно применение как предоперационного скрининга в виде КТ, так и интраоперационного уточнения с помощью метода ЭпиУЗИ.

Помимо уже доказанного наличия атероматоза, имеются данные об эффективном использовании методики в предсимптомной диагностике различных патологий стенки аорты, включая расслоение аорты, с применением ЭпиУЗИ с датчиками высочайшего разрешения [18]. Такое направление является достаточно перспективным, однако в настоящее время находится на этапе изучения.

Также не стоит забывать о таком грозном состоянии, как интраоперационное расслоение аорты, которое может оказаться фатальным [19]. Именно такая методика, как ЭпиУЗИ позволяет быстро и точно идентифицировать диссекцию и тем самым сэкономить критически важное время для устранения патологического состояния во время операции.

Заключение

Рутинное использование комбинации предоперационной КТ и ЭпиУЗИ в качестве визуализирующих методов диагностики и планирования операции позволяет подходить индивидуально в каждом конкретном случае и потенциально снижать частоту неврологических осложнений за счет выбора оптимальной тактики. Выбор интраоперационного плана может осуществляться с применением большого диапазона существующих кардиохирургических стратегий, что было продемонстрировано в вышеуказанных клинических случаях.

Литература / References

- Teller J., Gabriel M.M., Schimmelpfennig S.D., Laser H., Lichtinghagen R., Schäfer A. et al. Stroke, Seizures, Hallucinations and Postoperative Delirium as Neurological Complications after Cardiac Surgery and Percutaneous Valve Replacement. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2022;9(11):365. <https://doi.org/10.3390/jcdd9110365>
- Liu Y., Chen K., Mei W. Neurological complications after cardiac surgery: anesthetic considerations based on outcome evidence. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2019;(5):563–567. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000755>
- Jovin D.G., Katlaps K.G., Ellis B.K., Dharmaraj B. Neuroprotection against stroke and encephalopathy after cardiac surgery. *Interv. Med. Appl. Sci.* 2019;11(1):27–37. <https://doi.org/10.1556/1646.11.2019.01>
- Raffa G.M., Agnello F., Occhipinti G., Miraglia R., Lo Re V., Marrone G. et al. Neurological complications after cardiac surgery: a retrospective case-control study of risk factors and outcome. *J. Cardiothorac. Surg.* 2019;14(1):23. <https://doi.org/10.1186/s13019-019-0844-8>
- Shapeton A.D., Leissner K.B., Zorca S.M., Amirfarzan H., Stock E.M., Biswas K. et al. Epaortic ultrasound for assessment of intraluminal atheroma; insights from the REGROUP trial. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2020;34(3):726–732. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.10.053>
- Kapetanakis E.I., Stamou S.C., Dullum M.K., Hill P.C., Haile E., Boyce S.W. et al. The impact of aortic manipulation on neurologic outcomes after coronary artery bypass surgery: a risk-adjusted study. *Ann. Thorac. Surg.* 2004;78(5):1564–1571. <https://doi.org/10.1016/j.athoracur.2004.05.019>
- Osaka S., Tanaka M. Strategy for porcelain ascending aorta in cardiac surgery. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018;24(2):57–64. <https://doi.org/10.5761/atcs.ra.17-00181>
- Lyons J.M., Thourani V.H., Puskas J.D., Kilgo P.D., Baio K.T., Guyton R.A., Lattouf O.M. Intraoperative epi-aortic ultrasound scanning guides operative strategies and identifies patients at high risk during coronary artery bypass grafting. *Innovations.* 2009;4(2):99–105. <https://doi.org/10.1097/IMI.0b013e3181a3476f>
- Glas K.E., Swaminathan M., Reeves S.T., Shanewise J.S., Rubenson D., Smith P.K. et al. Guidelines for the performance of a comprehensive intraoperative epi-aortic ultrasonographic examination: recommendations of the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists; endorsed by the Society of Thoracic Surgeons. *Anesth. Analg.* 2008;106(5):1376–1384. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31816a6b4c>
- Sirin G. Surgical strategies for severely atherosclerotic (porcelain) aorta during coronary artery bypass grafting. *World J. Cardiol.* 2021;13(8):309–324. <https://doi.org/10.4330/wjc.v13.i8.309>
- Dávila-Román V.G., Phillips K.J., Daily B.B., Dávila R.M., Kouchoukos N.T., Barzilai B. Intraoperative transesophageal echocardiography and epi-aortic ultrasound for assessment of atherosclerosis of the thoracic aorta. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996;28(4):942–947. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(96\)00263-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(96)00263-x)
- Haider Z., Jalal A., Alamgir A.R., Rasheed I. Neurological complications are avoidable during CABG. *Pak J. Med. Sci.* 2018;34(1):5–9. <https://doi.org/10.12669/pjms.341.14114>
- Rosenberger P., Shernan S.K., Löffler M., Shekar P.S., Fox J.A., Tuli J.K. et al. The influence of epi-aortic ultrasonography on intraoperative surgical management in 6051 cardiac surgical patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2008;85(2):548–553. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.08.061>
- Duda A.M., Letwin L.B., Sutter F.P., Goldman S.M. Does routine use of aortic ultrasonography decrease the stroke rate in coronary artery bypass surgery? *J. Vasc. Surg.* 1995;21(1):98–109. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(95\)70248-2](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(95)70248-2)
- Yamaguchi A., Adachi H., Tanaka M., Ino T. Efficacy of intraoperative epi-aortic ultrasound scanning for preventing stroke after coronary artery bypass surgery. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009;15(2):98–104. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19471223/> (30.03.24).
- Taggart D.P., Thuijs D.J.F.M., Di Giammarco G., Puskas J.D., Wendt D., Trachiotis G.D. et al. Intraoperative transit-time flow measurement and high-frequency ultrasound assessment in coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2020;159(4):1283–1292.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.05.087>
- Jansen Klomp W.W., Brandon Bravo Bruinsma G.J., van't Hof A.W., Grandjean J.G., Nierich A.P. Imaging techniques for diagnosis of thoracic aortic atherosclerosis. *Int. J. Vasc. Med.* 2016;2016:4726094. <https://doi.org/10.1155/2016/4726094>
- Haider Z., Jalal A., Alamgir A.R., Rasheed I. Neurological complications are avoidable during CABG. *Pak J. Med. Sci.* 2018;34(1):5–9. <https://doi.org/10.12669/pjms.341.14114>
- Henmi S., Izumi S., Mizoue R., Okita Y., Okada K., Tsukube T. Impact of high-resolution epi-aortic ultrasonographic imaging on evaluating aortic wall pathology. *Ann. Vasc. Dis.* 2022;15(1):62–63. <https://doi.org/10.3400/avd.cr.21-00112>

Информация о вкладе авторов

Ким Г.И. – написание и редактирование статьи, обсуждение полученных результатов, окончательное утверждение содержания статьи.

Дадашов М.С. – написание статьи, обзор литературы, подбор материалов обсуждения полученных результатов.

Филиппов А.А., Новиков М.А., Иванов Д.В. – редактирование статьи, подбор материалов, обсуждение полученных результатов.

Каменских М.С. – редактирование статьи, обсуждение полученных результатов.

Шматов Д.В. – редактирование статьи, обсуждение полученных результатов, окончательное утверждение содержания статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Ким Глеб Ирламович, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-9344-5724>.

E-mail: gikim.cor@gmail.com.

Дадашов Мурад Сахиб оглы, студент, медицинский факультет, СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия, <http://orcid.org/0009-0006-5714-3805>.

E-mail: muraddadashov1309@gmail.com.

Information on author contributions

Kim G.I. – article writing and editing, discussing of the results obtained, final approval of the article content.

Dadashov M.S. – article writing and editing, literature review, material selection, discussing of the results obtained.

Filippov A.A., Novikov M.A., Ivanov D.V. – article editing, material selection, discussing of the results obtained.

Kamenskikh M.S. – article editing, discussing of the results obtained.

Shmatov D.V. – article editing, discussing of the results obtained, final approval of the article content

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Information about the authors

Gleb I. Kim, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Cardiac Surgery Department, Saint Petersburg State University Hospital, Saint Petersburg, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-9344-5724>.

E-mail: gikim.cor@gmail.com.

Murad S. Dadashov, Student, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, <http://orcid.org/0009-0006-5714-3805>.

E-mail: muraddadashov1309@gmail.com.

Филиппов Алексей Александрович, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-3338-9855>.

E-mail: kaptain_alex@mail.ru.

Новиков Максим Анатольевич, анестезиолог, отделение анестезиологии и реанимации, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-4765-2482>.

E-mail: maxnow@mail.ru.

Иванов Дмитрий Валерьевич, анестезиолог, отделение анестезиологии и реанимации, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия, <http://orcid.org/0009-0003-8174-4406>.

E-mail: Divanov0007@gmail.com.

Каменских Максим Сергеевич, канд. мед. наук, заведующий кардиохирургическим отделением, врач сердечно-сосудистый хирург, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-2267-2580>.

E-mail: kamen-maksim@yandex.ru.

Шматов Дмитрий Викторович, д-р мед. наук, заместитель директора по медицинской части (кардиохирургия), Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-1296-8161>.

E-mail: dv.shmatov@gmail.com.

 **Ким Глеб Ирламович**, e-mail: gikim.cor@gmail.com.

Aleksei A. Filippov, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Cardiac Surgery Department, Saint Petersburg State University Hospital, Saint Petersburg, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-3338-9855>.

E-mail: kaptain_alex@mail.ru.

Maxim A. Novikov, Anesthetist, Anesthesiology and Resuscitation Department, Saint Petersburg State University Hospital, Saint Petersburg, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-4765-2482>.

E-mail: maxnow@mail.ru.

Dmitry V. Ivanov, Anesthetist, Anesthesiology and Resuscitation Surgery Department, Saint Petersburg State University Hospital, Saint Petersburg, Russia, <http://orcid.org/0009-0003-8174-4406>.

E-mail: Divanov0007@gmail.com.

Maxim S. Kamenskikh, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Head of the Cardiac Surgery Department, Saint-Petersburg State University Hospital, Saint Petersburg, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-2267-2580>.

E-mail: kamen-maksim@yandex.ru.

Dmitry V. Shmatov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Medical Affairs (Cardiac Surgery), Saint Petersburg State University Hospital, Saint Petersburg, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-1296-8161>.

E-mail: dv.shmatov@gmail.com.

 **Gleb I. Kim**, e-mail: gikim.cor@gmail.com.

Received 25.04.2024;
review received 12.08.2024;
accepted for publication 04.12.2024.

Поступила 25.04.2024;
рецензия получена 12.08.2024;
принята к публикации 04.12.2024.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-187-198>
УДК 616.98:578.834.1]-036.21-082-036.8-07

Анализ факторов, ассоциированных с высокой вероятностью летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), получавших лечение в стационарных условиях

А.В. Амонтиди¹, А.С. Булгакова², В.А. Бойков², М.Б. Аржаник²,
С.В. Барановская², Д.Ю. Перфильева², И.А. Деев³, О.С. Кобякова⁴

¹ ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» (ОГАУЗ «ТОКБ»),
634063, Российская Федерация, Томск, ул. И. Черных, 96

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России),
634002, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, (РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России),
117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1г

⁴ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации (ЦНИИОИЗ Минздрава России),
127254, Российская Федерация, Москва, ул. Добролюбова, 11

Аннотация

Введение. Ввиду тяжести состояния и особенностей течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) группой с высоким риском летального исхода в период распространения инфекции стали пациенты, которым требовалось лечение в стационарных условиях. Их состояние, тактика лечения и исходы заболевания были ассоциированы с наличием сопутствующих заболеваний, полом, возрастом и длительностью госпитализации. Изучение взаимосвязи данных факторов с летальностью среди пациентов с COVID-19 является необходимым для эффективной организации медицинской помощи.

Цель: установить взаимосвязь факторов, ассоциированных с высокой вероятностью летального исхода у пациентов с COVID-19, получавших лечение в стационарах в период с 2020 по 2021 гг.

Материал и методы. Информационной базой исследования стали 25 028 депersonализированных записей данных из медицинских карт пациентов, получавших медицинскую помощь в стационарных условиях в медицинских организациях Томской области в период с 2020 по 2021 гг. В качестве потенциальных факторов, ассоциированных с высокой вероятностью летального исхода у пациентов с диагнозом COVID-19, исследовалось наличие сопутствующих заболеваний, а также пол, возраст пациентов и количество дней госпитализации. Взаимосвязь потенциальных факторов, ассоциированных с высокой вероятностью летального исхода в зависимости от периода эпидемического подъема заболеваемости COVID-19, оценивалась с помощью классификационных моделей.

Результаты. Анализ данных пациентов, госпитализированных с COVID-19 в стационары Томской области в период с 2020 по 2021 гг., позволил установить, что возраст пациента, длительность его пребывания в стационаре и наличие сопутствующих патологий ассоциированы с вероятностью летального исхода. По результатам анализа сформирован профиль пациента, госпитализированного в стационар Томской области с подтвержденной коронавирусной инфекцией и высокими рисками летального исхода: мужчина в возрасте от 70 лет и старше, который находился на лечении в стационаре от 10 дней и имел одно или несколько сопутствующих заболеваний, в частности, заболевания сердца, сосудов или эндокринной системы. Полученные в ходе исследования модели не пригодны для прогнозирования исхода заболевания в условиях распространения новых штаммов COVID-19 и требуют внесения изменений в состав предикторов прогностических моделей.

Заключение. Представленный алгоритм анализа факторов, ассоциированных с высокой вероятностью летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, может быть использован на территории других регионов с возможным выявлением новых факторов риска и ассоциаций с преобладающим штаммом.

Булгакова Алина Сергеевна, e-mail: alinss6998@mail.ru.

Ключевые слова:	новая коронавирусная инфекция; COVID-19; летальность; коморбидность; факторы риска.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Для цитирования:	Амонотиди А.В., Булгакова А.С., Бойков В.А., Аржаник М.Б., Барановская С.В., Перфильева Д.Ю., Деев И.А., Кобякова О.С. Анализ факторов, ассоциированных с высокой вероятностью летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), получавших лечение в стационарных условиях. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(1):187–198. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-187-198 .

Analysis of factors associated with a high probability of fatal case in patients with new coronavirus infection (COVID-19) treated in hospital

Anastasia V. Amonotidi¹, Alina S. Bulgakova², Vadim A. Boykov²,
Marina B. Arzhanik², Svetlana V. Baranovskaya², Daria Y. Perfileva²,
Ivan A. Deev³, Olga S. Kobyakova⁴

¹ Tomsk Regional Clinical Hospital,
96, I. Chernykh, Tomsk, 634063, Russian Federation

² Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SSMU),
2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634002, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University),
1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

⁴ Federal Research Institute for Health Organization and Informatics (FRIHOI of MoH of the RF),
11, Dobrolubova str., Moscow, 127254, Russian Federation

Abstract

Introduction. Due to the severity of the state and course of the new coronavirus infection (COVID-19), patients requiring hospitalization were the group at high risk of death during the spread of infection. Their condition, treatment tactics and outcomes were associated with the presence of comorbidities, gender, age and duration of hospitalization. Studying the relationship of these factors with mortality among patients with COVID-19 is essential for effective organization of medical care.

Aim: To analyze factors associated with a high probability of mortality in patients with COVID-19 treated in hospitals from 2020 to 2021.

Material and Methods. 25,028 depersonalized records of patients receiving inpatient medical care in medical organizations of Tomsk region from 2020 to 2021 were studied. The presence of comorbidities, gender, patient age, and number of days of hospitalization were investigated as potential factors associated with a high probability of lethal outcome in patients with a diagnosis of COVID-19. The relationship of potential factors associated with a high probability of mortality according to the period of epidemic rise in COVID-19 incidence was evaluated using classification models.

Results. An analysis of data from patients hospitalized with COVID-19 in Tomsk Oblast hospitals from 2020 to 2021 revealed that the patient's age, length of stay in hospital, and presence of concomitant pathologies are associated with the probability of mortality. Based on the results of the analysis, a profile of a patient hospitalized in a Tomsk region hospital with confirmed coronavirus infection with high risks of lethal outcome was formed: a man aged 70 years or older, who has been hospitalized for 10 days or more and has one or more comorbidities, in particular, diseases of the heart, blood vessels or endocrine system. The models obtained during the study are not suitable for predicting the outcome of the disease in the context of the spread of new COVID-19 strains and require changes in the composition of predictors of prognostic models.

Conclusion. The presented algorithm for analyzing risk factors for lethal outcome in patients with a coronavirus infection can be used in other regions with possible identification of new risk factors and associations with the predominant strain.

Keywords:	COVID-19; mortality; comorbidity; risk factors.
Funding:	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.

For citation:

Amonotidi A.V., Bulgakova A.S., Boykov V.A., Arzhanik M.B., Baranovskaya S.V., Perfilova D.Y., Deev I.A., Kobyakova O.S. Analysis of factors associated with a high probability of fatal case in patients with new coronavirus infection (COVID-19) treated in hospital. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(1):187–198. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-187-198>.

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызываемая вирусом SARS-CoV-2, с которой человечество впервые столкнулось в 2019 г., стала глобальным вызовом для систем охраны здоровья населения. Важной характеристикой COVID-19 стала неоднородность ее проявлений среди пациентов: от бессимптомного до тяжелого с летальным исходом. Основными факторами, влияющими на течение и ассоциированными с исходом заболевания, стали возраст, пол, состояние здоровья пациента и наличие сопутствующих заболеваний [1–4].

Несмотря на достаточно низкие показатели летальности по сравнению с другими вирусами семейства *Coronaviridae*, высокая контагиозность инфекции привела к росту показателей смертности по всему миру [5, 6].

Ввиду тяжести состояния и особенностей течения инфекции группой с высоким риском летального исхода стали пациенты с COVID-19, которым требовалось лечение в стационарных условиях. Их состояние, тактика лечения и исходы заболевания в большей степени были ассоциированы с наличием сопутствующих заболеваний, полом, возрастом и длительностью госпитализации [7, 8]. Изучение взаимосвязи данных факторов с вероятностью возникновения летального исхода у пациентов с COVID-19, проходящих лечение в стационаре, являлось необходимым для эффективной организации медицинской помощи.

Цель исследования: установление взаимосвязи факторов, ассоциированных с высокой вероятностью летального исхода у пациентов с COVID-19, получавших лечение в стационаре в период с 2020 по 2021 гг.

Материал и методы

Для проведения исследования использовалась депersonализованная база данных всех случаев госпитализации пациентов с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция (U01.7)», сформированная на основе сведений из медицинской информационной системы Томской области. Итоговая база данных содержала в себе 25 028 записей о следующих признаках: пол, возраст, даты поступления и выписки из стационара, основной диагноз, сопутствующий диагноз и исход заболевания.

Для анализа потенциальных факторов, оказывающих воздействие на вероятность летального исхода, ретроспективно данные пациентов были разделены на две группы: в первую – «Летальный исход» – вошли данные пациентов с летальным исходом; вторую группу – «Выздоровление» – составили данные пациентов, имевших исходы заболевания «выздоровление» и «улучшение». Дополнительно указанные группы были разделены на

подгруппы в зависимости от времени госпитализации пациента в соответствии с периодами эпидемического подъема заболеваемости на территории региона. Временные границы периодов эпидемического подъема заболеваемости были получены путем анализа среднесуточного прироста подтвержденных случаев заражения COVID-19. Значения показателя суточного прироста были взяты с официального интернет-ресурса для информирования населения по вопросам COVID-19 «Стоп-коронавирус.рф»¹.

В качестве потенциальных факторов, ассоциированных с летальным исходом у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, исследовалось наличие сопутствующих заболеваний, а также пол, возраст пациентов и количество дней госпитализации. Причины летального исхода у пациентов, госпитализированных в стационар и имевших установленный диагноз COVID-19, в рамках данного исследования не анализировались.

Наличие сопутствующей патологии как фактора риска летального исхода COVID-19 исследовалось для 8 групп нозологий, имеющих следующие коды в справочнике МКБ-10²:

1. J00-J99 – заболевания органов дыхания;
2. I01-I52 – заболевания сердца;
3. I60-I99 – заболевания сосудов;
4. E10-E16 – сахарный диабет;
5. E00-E07;E20-E90 – другие заболевания эндокринной системы;
6. K00-K93 – заболевания желудочно-кишечного тракта;
7. N00-N39 – заболевания мочевыделительной системы;
8. C00-D48 – новообразования.

Критерием включения данных пациента в базу для проведения анализа ассоциации сопутствующей патологии с вероятностью летального исхода являлось наличие в карте стационарного больного сведений о сопутствующих диагнозах.

В качестве инструмента обработки данных применялся программный пакет для статистического анализа STATISTICA 13.

Для проверки распределения количественных признаков на соответствие нормальному закону использовался критерий Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Исследуемые признаки не имели нормального распределения, в связи с чем количественные признаки представлены с помощью медианы и интерквартильного интервала Me ($Q1$, $Q3$), а категориальные признаки – в виде абсолютных (n) и относительных частот (n/N ; %).

Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам применялся U-критерий Манна

¹ Стопкоронавирус.рф – Официальный интернет-ресурс для информирования населения по вопросам коронавируса (COVID-19). URL: <https://стопкоронавирус.рф/> (20.11.2024).

² Международная классификация болезней 10 пересмотра (МКБ-10). URL: <https://mkb-10.com/> (20.11.2024).

– Уитни. Для сравнения двух независимых групп по категориальным признакам использовался χ^2 -критерий Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Моделирование и оценка взаимосвязи потенциальных факторов риска с летальным исходом в разрезе периодов эпидемического подъема заболеваемости коронавирусной инфекцией проводились методом логистической регрессии. Построение классификационных моделей осуществлялось на языке программирования Python с помощью библиотеки scikit-learn Version 0.24.2.

Модели оценивались по следующим параметрам: точность (accuracy, precision), чувствительность (recall, Se), специфичность (Sp) и f1-score.

Для анализа качества работы классификационных моделей был проведен ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic), рассчитан показатель AUC (Area under ROC curve – площадь под ROC-кривой). Значения AUC (0–0,5) интерпретировались как плохое качество работы

классификатора, (0,5–0,7) – как низкое, (0,7–0,8) – умеренное, (0,8–0,9) – хорошее, (0,8–1,0) – высокое [9].

В модели логистической регрессии проводилось построение уравнения регрессии, оценивался вклад предикторов для каждого периода эпидемического подъема заболеваемости коронавирусной инфекцией. Для каждого потенциального фактора, сопряженного с риском летального исхода, проводился расчет отношения шансов (ОШ) и его доверительных интервалов (ДИ) (ОШ, 95% ДИ ОШ).

Результаты

Согласно данным анализа среднемесячных значений суточного прироста случаев заражений COVID-19 в исследуемый период на территории Томской области, были выделены четыре периода эпидемического подъема заболеваемости COVID-19: I – с апреля по июнь 2020 г.; II – с сентября по ноябрь 2020 г.; III – с мая по август 2021 г.; IV – с октября по ноябрь 2021 г. (рис. 1).

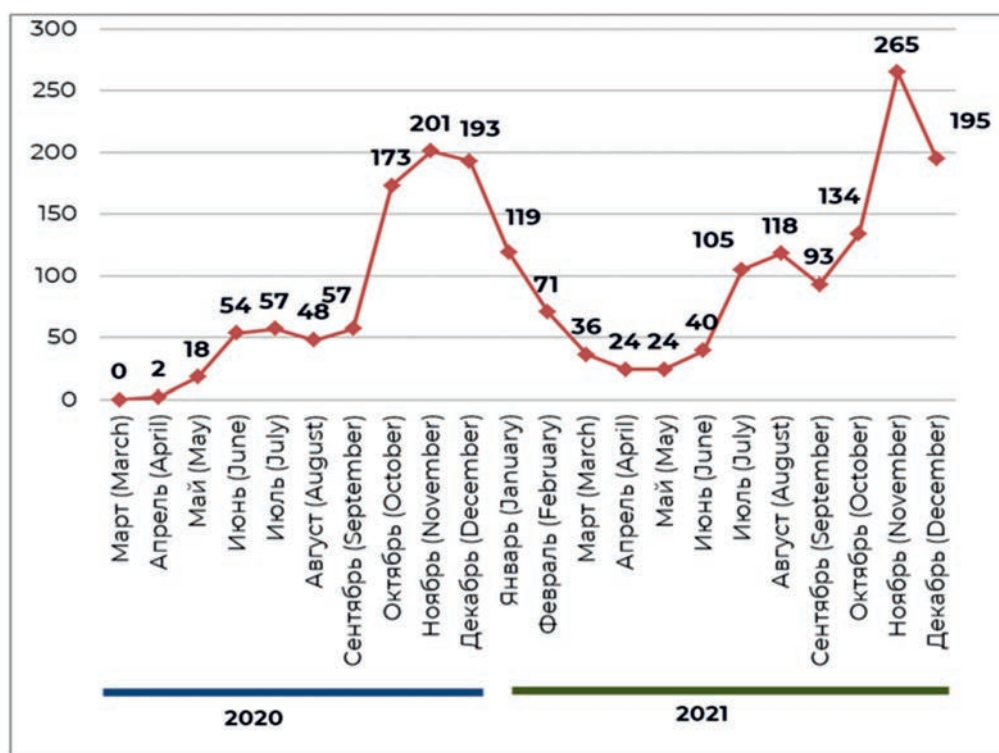


Рис. 1. Динамика среднемесячных значений суточного прироста случаев заражения COVID-19 по Томской области в период с 20.03.2020 по 31.12.2021 гг.
Fig.1. Dynamics of average monthly values of the daily increase in COVID-19 cases in Tomsk Oblast from 03/20/2020 to 12/31/2021

Расчет показателя больничной летальности для разных периодов эпидемического подъема заболеваемости COVID-19 был произведен с использованием абсолютных значений числа пациентов в группах «Летальный исход» и «Выздоровление» (рис. 2). Максимальные значения больничной летальности были зафиксированы во II период эпидемического подъема заболеваемости – 36,8%. Минимальный показатель больничной летальности по стационарам Томской области среди пациентов с коронавирусной инфекцией (11,54%) был зарегистрирован в III период подъема заболеваемости.

Возраст пациентов в группе «Летальный исход», госпитализированных в с марта 2020 по декабрь 2021 гг., составил 75 (67; 84) лет, что значительно выше возраста пациентов в группе «Выздоровление» – 62 (49; 71) года. В

каждом из рассматриваемых периодов эпидемического подъема заболеваемости COVID-19 пациенты с летальным исходом относились к более старшей возрастной группе, чем пациенты с иными исходами заболевания (табл. 1).

Наибольшая разница в возрасте между пациентами с летальным исходом и иными исходами была зарегистрирована среди госпитализированных в I период эпидемического подъема заболеваемости и составила 33 года (возраст пациентов с летальным исходом ($N = 109$) – 78 (67; 86) лет, с иными исходами ($N = 414$) – 45 (33; 60) лет, $p < 0,001$). Во II период эпидемического подъема заболеваемости эта разница сократилась до 15 лет (возраст пациентов с летальным исходом ($N = 623$) – 74 (66; 83) года, с иными исходами ($N = 1070$) – 59 (47; 67) лет, $p < 0,001$),

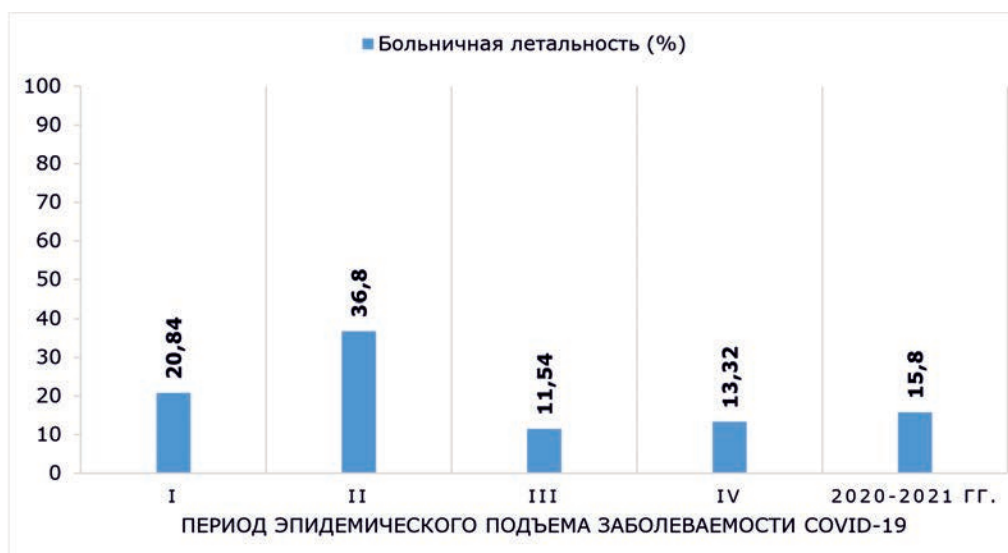


Рис. 2. Больничная летальность среди пациентов, госпитализированных в стационары Томской области в период с апреля 2020 по декабрь 2021 гг.
Fig. 2. Hospital mortality among patients hospitalized in Tomsk Oblast from April 2020 to December 2021

Таблица 1. Возраст пациентов в I–IV периоды эпидемического подъема заболеваемости COVID-19

Table 1. Age of patients in periods I–IV of the epidemic rise in COVID-19 incidence

Период эпидемического подъема заболеваемости COVID-19	Группа		Результаты сравнения
	«Выздоровление», чел.	«Летальный исход», чел.	
I	45 (33; 60), N = 414	78 (67; 86), N = 109	$p < 0,001$
II	59 (47; 67), N = 1070	74 (66; 83), N = 623	$p < 0,001$
III	61 (48; 70), N = 7504	74 (67; 83), N = 979	$p < 0,001$
IV	64 (51; 72), N = 5966	75 (68; 84), N = 917	$p < 0,001$
Весь период наблюдения (март 2020 – декабрь 2021)	62 (49; 71), N = 21071	75 (67; 84), N = 3957	$p < 0,001$

Таблица 2. Число дней госпитализации в группах пациентов в I–IV периоды эпидемического подъема заболеваемости COVID-19

Table 2. Number of days of hospitalization in patient groups in periods I–IV of the epidemic rise in the incidence of COVID-19

Период эпидемического подъема заболеваемости COVID-19	Группа		Результаты сравнения
	«Летальный исход», чел.	«Выздоровление», чел.	
I	10 (5; 16), N = 109	13 (10; 16), N = 414	$p < 0,001$
II	7 (3; 12), N = 623	13 (10; 16), N = 1070	$p < 0,001$
III	11 (6; 18), N = 979	11 (8; 15), N = 7504	$p = 0,569$
IV	10 (5; 16), N = 917	11 (8; 15), N = 5966	$p < 0,001$
Весь период наблюдения (март 2020 – декабрь 2021)	10 (5; 16), N = 3957	11 (9; 15), N = 21071	$p < 0,001$

Таблица 3. Сравнительный анализ групп пациентов по полу в периоды эпидемического подъема заболеваемости COVID-19

Table 3. Comparative analysis of patient groups by gender in periods of epidemic rise in the incidence of COVID-19

Период эпидемического подъема заболеваемости COVID-19	Пол	Группа		Результаты сравнения
		«Выздоровление», чел.	«Летальный исход», чел.	
I	Жен.	46/109; 42,2%	185/414; 44,69%	$p = 0,722$
	Муж.	63/109; 57,8%	229/414; 55,31%	
II	Жен.	273/623; 43,82%	567/1070; 52,99%	$p < 0,001$
	Муж.	350/623; 56,18%	503/1070; 47,01%	
III	Жен.	525/979; 53,63%	4691/7504; 62,51%	$p < 0,001$
	Муж.	454/979; 46,37%	2813/7504; 37,49%	
IV	Жен.	475/917; 51,8%	3755/5966; 62,94%	$p < 0,001$
	Муж.	442/917; 48,2%	2211/5966; 37,06%	
Весь период наблюдения (март 2020 г. – декабрь 2021 г.)	Жен.	1960/3957; 49,53%	12796/21071; 60,73%	$p < 0,001$
	Муж.	1997/3957; 50,47%	8275/21071; 39,27%	

а в III период – до 13 лет (возраст пациентов с летальным исходом ($N = 979$) – 74 (67; 83) года, с иными исходами ($N = 7504$) – 61 (48; 70) год, $p < 0,001$). В IV период эпидемического подъема заболеваемости COVID-19 возраст госпитализированных пациентов с летальным исходом (75 (68; 84) лет, $N = 917$) превышал возраст пациентов с иными исходами (64 (51; 72) года, $N = 5966$) на 11 лет ($p < 0,001$).

Исследуемые группы пациентов отличались по числу дней госпитализации (табл. 2). На протяжении всего времени наблюдения (с марта 2020 по декабрь 2021 гг.) пациенты группы «Летальный исход» ($N = 3957$) в среднем находились на лечении в стационаре 10 (5; 16) дней, а пациенты группы «Выздоровление» ($N = 21\,071$) – 11 (9; 15) дней. В I период эпидемического подъема заболеваемости пациенты группы «Выздоровление» ($N = 414$) находились на лечении в стационаре на 3 дня дольше, чем пациенты с летальным исходом ($N = 109$, 10 (5; 16) и 13 (10; 16) дней соответственно, $p < 0,001$). Во II период разница в длительности госпитализации пациентов с летальным исходом ($N = 623$) и иными исходами заболевания ($N = 1070$) была максимальной и составила 6 (7 (3; 12) и 13 (10; 16) дней соответственно ($p < 0,001$), а в IV период – минимальной – 1 день (10 (5; 16) и 11 (8; 15) дней соответственно, $p < 0,001$). В III период эпидемического подъема заболеваемости COVID-19 длительность госпитализации пациентов с летальным исходом не отличалась от таковой среди пациентов с иными исходами.

При сравнении частоты встречаемости летального исхода в группах мужчин и женщин были установлены статистически значимые различия как на протяжении всего времени наблюдения, так и в отдельные периоды эпидемических подъемов заболеваемости COVID-19 (табл. 3). Так, в группе «Летальный исход» доля мужчин составила 50,47% (1997/3957), что на 11,2% больше, чем в группе «Выздоровление» (39,27%, 8275/21071, $p < 0,001$). В II, III и IV периоды эпидемического подъема заболеваемости COVID-19 доля мужчин в группе пациентов с летальным исходом также была выше, чем в группе с иными исходами госпитализации. В I период эпидемического подъема значимых различий в распределении исходов госпитализации по полу установлено не было.

В соответствии с целью исследования основным блоком анализа стало сравнение частоты встречаемости летального исхода и иных исходов среди госпитализированных пациентов, имеющих в анамнезе сопутствующие патологии (табл. 4).

В качестве сопутствующих заболеваний сердца среди пациентов чаще всего встречались артериальная гипертензия с преимущественным поражением сердца, как с сердечной недостаточностью, так и без нее (87,1%; 10852/12459), а также стенокардия (16,4%; 2046/12459). Наиболее часто встречающимися заболеваниями сосудов были поражения сосудов мозга (57,3%; 2093/3654), варикозное расширение вен нижних конечностей (15,4%; 563/3654) и цереброваскулярная болезнь (10%; 366/3654). Сопутствующие заболевания органов дыхания преимущественно были представлены неаллергической астмой (13,5%; 252/1870), хронической обструктивной болезнью легких (7,9%; 148/1870) и хроническим бронхитом (3,1%; 58/1870). Распространенными заболеваниями желудочно-кишечного тракта среди госпитализированных пациентов были хронический холецистит (21,9%; 790/3610) и желчнокаменная болезнь (14,3%; 515/3610),

а заболеваниями мочевыделительной системы – приобретенная киста почки (18,1%; 314/1732) и мочекаменная болезнь (11,5%; 199/1732). Среди эндокринных патологий наибольшая частота встречаемости отмечалась при ожирении (39,1%; 675/1725), аутоиммунном тиреоидите (19,3%; 333/1725) и нетоксическом узловом зобе (8,6%; 148/1725). Наиболее распространенной формой сахарного диабета среди пациентов с данной патологией был сахарный диабет 2-го типа (77,6%; 1890/2435). У пациентов с установленным сопутствующим диагнозом из группы новообразований чаще всего встречались злокачественные новообразования предстательной железы (9,5%; 156/1646), молочной железы (7,78%; 128/1646) и почки (3,65%; 60/1646).

Для всех анализируемых сопутствующих патологий, кроме заболеваний желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы в первый период эпидемического подъема заболеваемости COVID-19, выявлены статистически значимые различия по частоте их встречаемости в группах «Летальный исход» и «Выздоровление».

Во всех четырех периодах эпидемического подъема заболеваемости среди пациентов с летальным исходом COVID-19 в качестве сопутствующего заболевания чаще всего встречались заболевания сердца, сосудов и сахарный диабет. Пациенты с летальным исходом заболевания характеризовались наименьшей частотой встречаемости заболеваний органов дыхания, мочевыделительной системы и новообразований.

Отнесение сопутствующих заболеваний к факторам, сопряженным с частотой летального исхода у пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19, было осуществлено путем расчета ОШ и ДИ для каждой группы заболеваний. В результате было установлено, что почти все исследованные категории сопутствующих заболеваний, кроме заболеваний желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы, являлись факторами риска летального исхода у пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией в I–IV периоды эпидемического подъема заболеваемости COVID-19. Наличие сопутствующих заболеваний мочевыделительной системы и желудочно-кишечного тракта не влияло на вероятность летального исхода у пациентов с коронавирусной инфекцией в I период эпидемического подъема заболеваемости COVID-19 (рис. 3).

В I период эпидемического подъема заболеваемости COVID-19 сопутствующими патологиями, в большей степени повышающими вероятность летального исхода среди пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, оказались заболевания сердца, сосудов и эндокринной системы. Наличие у пациента патологий сердца было ассоциировано с высокой вероятностью летального исхода – ОШ 32,98 [18,58; 58,54]. Показатель ОШ для данной группы сопутствующих заболеваний оказался максимальным среди всех исследуемых групп за весь период наблюдения. Вероятность летального исхода при наличии сопутствующего заболевания сосудов была выше в 27,16 [12,17; 60,63] раза. Вероятность летального исхода была в 23,10 [8,57; 62,25] раза выше у пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом в качестве сопутствующего заболевания.

Во II период эпидемического подъема заболеваемости ведущей группой сопутствующих патологий, более чем в 24 раза повышающей вероятность летального ис-

Таблица 4. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний в периоды эпидемического подъема заболеваемости COVID-19 в исследуемых группах**Table 4.** Incidence of concomitant diseases in periods of epidemic rise in the incidence of COVID-19 in the study groups

Сопутствующие заболевания	Период эпидемического подъема заболеваемости COVID-19	Группа		Результаты сравнения
		«Выздоровление», чел.	«Летальный исход», чел.	
Заболевания органов дыхания, чел.	I	10/414; 2,42%	14/109; 12,84%	$p < 0,001$
	II	16/1070; 1,5%	74/623; 11,88%	$p < 0,001$
	III	273/7504; 3,64%	271/979; 27,68%	$p < 0,001$
	IV	186/5966; 3,12%	239/917; 26,06%	$p < 0,001$
Заболевания сердца, чел.	I	52/414; 12,56%	90/109; 82,57%	$p < 0,001$
	II	209/1070; 19,53%	453/623; 72,71%	$p < 0,001$
	III	3224/7504; 42,96%	826/979; 84,37%	$p < 0,001$
	IV	2819/5966; 47,25%	720/917; 78,52%	$p < 0,001$
Заболевания сосудов, чел.	I	8/414; 1,93%	38/109; 34,86%	$p < 0,001$
	II	22/1070; 2,06%	209/623; 33,55%	$p < 0,001$
	III	687/7504; 9,16%	437/979; 44,64%	$p < 0,001$
	IV	554/5966; 9,29%	379/917; 41,33%	$p < 0,001$
Сахарный диабет, чел.	I	5/414; 1,21%	24/109; 22,02 %	$p < 0,001$
	II	53/1070; 4,95%	162/623; 26%	$p < 0,001$
	III	390/7504; 5,2%	272/979; 27,78%	$p < 0,001$
	IV	452/5966; 7,58%	261/917; 28,46%	$p < 0,001$
Другие заболевания эндокринной системы, чел.	I	3/414; 0,72%	9/109; 8,26%	$p < 0,001$
	II	12/1070; 1,12%	43/623; 6,9%	$p < 0,001$
	III	474/7504; 6,32%	141/979; 14,4%	$p < 0,001$
	IV	411/5966; 6,89%	112/917; 12,21%	$p < 0,001$
Заболевания желудочно-кишечного тракта, чел.	I	4/414; 0,97%	4/109; 3,67%	$p = 0,108$
	II	16/1070; 1,5%	110/623; 17,66%	$p < 0,001$
	III	356/7504; 4,74%	271/979; 27,68%	$p < 0,001$
	IV	332/5966; 5,56%	200/917; 21,81%	$p < 0,001$
Заболевания мочевыделительной системы, чел.	I	0/414; 0%	1/109; 0,92%	$p = 0,472$
	II	6/1070; 0,56%	82/623; 13,16%	$p < 0,001$
	III	30/7504; 0,4%	173/979; 17,67%	$p < 0,001$
	IV	22/5966; 0,37%	118/917; 12,87%	$p < 0,001$
Новообразования, чел.	I	0/414; 0%	9/109; 8,26%	$p < 0,001$
	II	0/1070; 0%	67/623; 10,75%	$p < 0,001$
	III	1/7504; 0,01%	154/979; 15,73%	$p < 0,001$
	IV	3/5966; 0,05%	132/917; 14,39%	$p < 0,001$

хода у пациентов с COVID-19, были заболевания сосудов (ОШ 24,05 [15,28; 37,86]). В этот же период были зарегистрированы максимальные значения ОШ летального исхода при наличии сопутствующего заболевания мочевыделительной системы и желудочно-кишечного тракта – 16,07 [8,27; 31,23] и 11,26 [6,91; 18,34] соответственно.

В III и IV периоды эпидемического подъема заболеваемости ведущей сопутствующей патологий, в большей степени повышающей вероятность летального исхода среди пациентов с коронавирусной инфекцией, стали заболевания органов дыхания. В III период вероятность летального исхода при наличии заболевания из данной группы была выше в 10,14 [8,34; 12,20] раза, а в IV период – в 10,95 [8,9; 13,48] раза.

Для всех исследуемых групп сопутствующих патологий, кроме заболеваний органов дыхания, в динамике течения инфекционного процесса с I по IV периоды эпидемического подъема заболеваемости характерно уменьшение значений ОШ летального исхода у пациентов с коронавирусной инфекцией при наличии сопутствующих патологий (рис. 4).

Также в ходе исследования было установлено, в какой степени комбинация сопутствующих патологий увеличивает вероятность летального исхода у пациентов, госпитализированных в стационар с COVID-19. Максимальная вероятность летального исхода зафиксирована в группе пациентов, имеющих комбинацию сопутствующих патологий в форме заболеваний сердца и сосудов

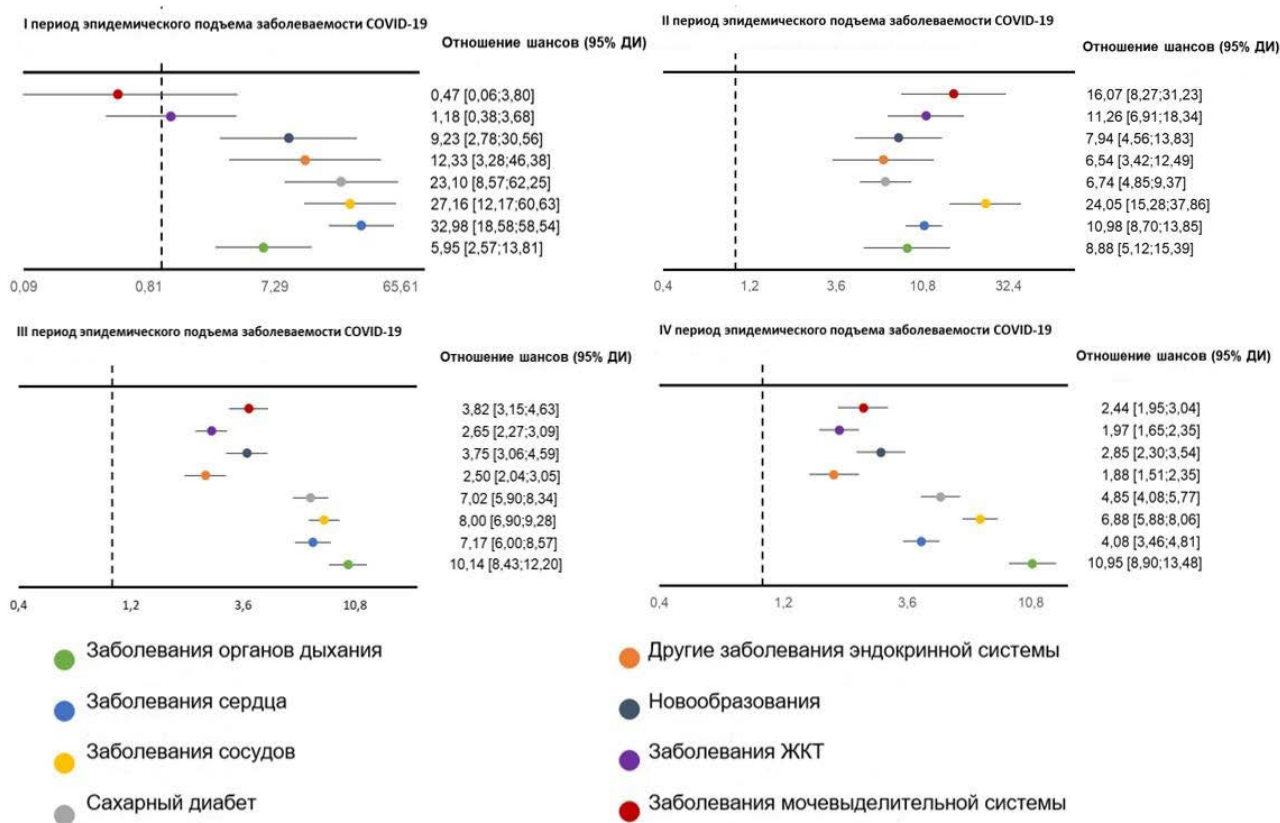


Рис. 3. Отношение шансов для сопутствующих заболеваний в I-IV периоды эпидемического подъема заболеваемости COVID-19
Fig. 3. Odds ratio for concomitant diseases in the I-IV periods of the epidemic rise in the incidence of COVID-19

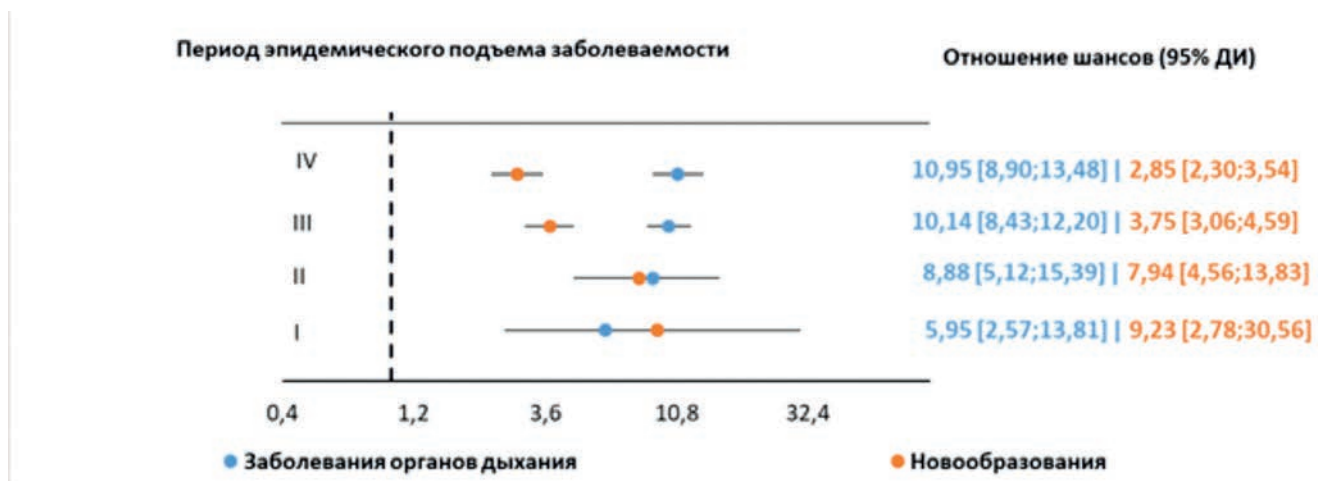


Рис. 4. Динамика значений отношений шансов для сопутствующих заболеваний органов дыхания и новообразований
Fig. 4. Dynamics of the values of odds ratios for concomitant respiratory diseases and neoplasms

в I период эпидемического подъема заболеваемости COVID-19 – ОШ = 136 (ДИ [49,54; 373,39]). Наименьшее влияние на риск возникновения летального исхода у пациентов с COVID-19 среди анализируемых комбинаций сопутствующих патологий оказывало сочетание заболеваний сердца и мочевыделительной системы в I период эпидемического подъема заболеваемости, повышая вероятность в 4 [0,42; 33,97] раза. При этом вероятность летального исхода при такой комбинации сопутствующих

заболеваний в 10 раз выше, чем при наличии у пациента с COVID-19 только заболевания мочевыделительной системы (ОШ = 0,47 [0,06; 3,80]).

Согласно результатам статистического анализа, все исследуемые факторы, ассоциированные с риском летального исхода, были статистически значимы, поэтому для построения модели было произведено полное (принудительное) включение всех 10 предикторов: пол, возраст, сопутствующие заболевания органов дыхания,

сердца, сосудов, желудочно-кишечного тракта, выделительной системы, онкологические заболевания, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания.

Вся выборка была поделена в отношении 70 и 30% с сохранением баланса классов на обучающий и тестовый наборы соответственно. Данные из тестовой выборки не участвовали в процессе обучения. Это было необходимо для исключения случая переобучения, т. е. ситуации, когда модель хорошо описывает данные из обучающей выборки, но плохо применима для тестовых данных.

Наиболее высоким качеством по значению площади под кривой (AUC) обладали классификационные модели, построенные на данных пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией в I период эпидемического подъема заболеваемости COVID-19. В остальные периоды эпидемического подъема модели также имели хорошее качество [14].

На основе алгоритма логистической регрессии были получены уравнения классификационных моделей для каждого периода эпидемического подъема заболеваемости COVID-19. Вклад предикторов в итоговое значение вероятности летального исхода для пациентов, госпитализированных с COVID-19, оценивался по весовым коэффициентам (табл. 5).

Модели логистической регрессии, построенные на данных пациентов, полученных в разные периоды эпидемического подъема заболеваемости COVID-19, имели отличия по количеству статистически значимых предикторов. Пол пациента стал значимым фактором, повышающим вероятность возникновения летального исхода с периода эпидемического подъема заболеваемости COVID-19. Возраст пациента влиял на летальный исход в каждый период, но с его увеличением на 1 год шансы летального исхода в I период эпидемического подъема заболеваемости увеличивались на 10%, во II – на 8%, в III – на 6%, в IV – на 7%. Сопутствующие заболевания органов дыхания и сосудов оставались статистически значимыми предикторами с I по IV периоды эпидемического подъема заболеваемости COVID-19. В большей степени с вероятностью летального исхода у пациентов, госпитализированных с COVID-19, в I период эпидемического подъема заболеваемости были ассоциированы сопутствующие заболевания органов дыхания, во II период – заболевания мочевыделительной системы, в III и IV периоды – злокачественные новообразования.

Анализ роли предикторов для значения вероятности летального исхода в разные периоды эпидемического подъема заболеваемости, прогнозируемого с помощью модели, у пациентов, госпитализированных с COVID-19 и имеющих сопутствующие патологии, показал, что построение общей предсказательной модели без учета особенностей течения эпидемического процесса не представляется возможным из-за различий в качественном и количественном составе предикторов. Поэтому при возможной дальнейшей мутации SARS-COV 2 или при появлении нового вируса полученные модели не будут иметь такого же высокого уровня качества прогнозирования событий.

Обсуждение

С момента начала пандемии COVID-19 и до настоящего времени мировому научному сообществу удалось изучить многие аспекты течения заболевания, в том

числе летальность и связанные с ней параметры. Чаще всего исследования имеют узкую направленность, рассматривая только один фактор риска летального исхода или же группу факторов в границах только одной двух «волн» эпидемического процесса. Разработка предсказательных моделей чаще ведется в направлении прогнозирования распространения заболевания [10–13]. В моделях прогноза летального исхода в качестве предикторов преимущественно используются данные лабораторных исследований для определения референсных значений показателей, указывающих на возможное наступление летального исхода у пациента [9]. Проведенное исследование позволило комплексно подойти к изучению факторов, ассоциированных с вероятностью летального исхода у пациентов с COVID-19, в зависимости от периода эпидемического подъема заболеваемости.

По результатам анализа данных можно сформировать профиль пациента, госпитализированного в стационар Томской области с подтвержденной коронавирусной инфекцией, имевшего высокие риски летального исхода: мужчина в возрасте от 70 лет и старше, который находился на лечении в стационаре от 10 дней и имел одно или несколько сопутствующих заболеваний, в частности заболевания сердца, сосудов или эндокринной системы. Схожие профили пациентов описываются и в зарубежных исследованиях с некоторыми отличиями в перечне сопутствующих заболеваний, вносящих наибольший вклад в повышение вероятности развития летального исхода [1, 2, 14].

Стоит отметить, что в рамках данного исследования анализ факторов, ассоциированных с высокой вероятностью летального исхода у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, получавших лечение в стационаре, проводился без учета причин летального исхода. Таким образом, результаты описывают закономерности, характерные для когорты пациентов, госпитализированных в стационары с диагнозом COVID-19, и в целом демонстрируют ассоциации исследуемых факторов с высокой вероятностью летального исхода вне зависимости от его причины.

Все нозологии, рассматриваемые в рамках исследования в качестве сопутствующих заболеваний, увеличивали шанс летального исхода у пациентов с коронавирусной инфекцией. Наибольшими значениями ОШ характеризовались заболевания сердца, сосудов и сахарный диабет. При этом максимальные ОШ у данных заболеваний фиксировались в I период эпидемического подъема заболеваемости. Для всех исследуемых групп сопутствующих патологий, кроме заболеваний органов дыхания, было характерно ослабление влияния на вероятность летального исхода в динамике течения эпидемиологического процесса, о чем свидетельствует уменьшение значений ОШ. Для ОШ, рассчитанных для заболеваний органов дыхания, характерна обратная динамика. Полученные значения ОШ для сопутствующих заболеваний сердца колебались от 33 до 4 с I по IV периоды эпидемического подъема заболеваемости COVID-19, при этом данные значения оказались выше по сравнению с имеющимися результатами метаанализов [3]. Значения ОШ были сопоставимы с другими исследованиями только в IV период эпидемического подъема заболеваемости [14, 15]. Выявленные отличия объясняются разницей в объемах исследуемых выборочных совокупностей и в показателях

Таблица 5. Вклад статистически значимых предикторов в модель логистической регрессии и показатели ее качества
Table 5. Contribution of statistically significant predictors to the logistic regression model and measures of model quality

Предикторы	Период эпидемического подъема заболеваемости COVID-19			
	I	II	III	IV
b0	-9,3097	-7,2747	-7,9488	-8,0427
Пол	-	0,8752	0,7362	0,7215
Возраст	0,0922	0,0736	0,0579	0,0688
Заболевания органов дыхания	2,4148	2,0107	1,8595	2,1015
Заболевания сердца	2,3211	1,2773	0,6640	-
Заболевания сосудов	1,4336	1,7701	1,1485	1,1125
Сахарный диабет	-	1,3802	1,5898	1,1645
Другие заболевания эндокринной системы	-	-	0,6031	-
Заболевания желудочно-кишечного тракта	-	2,1814	1,2986	0,8416
Заболевания мочевыделительной системы	-	3,0296	3,7709	3,5001
Онкологические заболевания	-	-	6,8046	5,7465
f1-score	0,9	0,84	0,85	0,83
Чувствительность (Se)	0,87	0,8	0,78	0,74
Специфичность (Sp)	0,91	0,86	0,86	0,84
AUC	0,945	0,886	0,902	0,887

больничной летальности на разных территориях, которая в том числе может быть ассоциирована с разной тактикой ведения пациентов.

Комбинация сопутствующих заболеваний увеличивала вероятность летального исхода во все периоды эпидемического подъема по сравнению с наличием одного сопутствующего заболевания. Данный тезис находит подтверждение в ряде других исследований [12, 16, 17]. При этом ОШ, полученные для комбинации сопутствующих заболеваний по данным пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, характеризуются более высокими значениями по сравнению с показателями, полученными по данным жителей других территорий [17–19].

Выявленные в ходе исследования закономерности позволили построить прогностические модели вероятности летального исхода у пациентов с COVID-19, имеющих сопутствующие патологии. Полученные модели не пригодны для прогнозирования исхода заболевания в условиях распространения новых штаммов COVID-19, поскольку штамм вируса также оказывает значимое влияние на вероятность летального исхода. Однако факторы, повышающие вероятность летального исхода у пациентов с COVID-19, выбранные в качестве предикторов прогностических моделей, следует принимать во внимание в вопросах организации медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией в целях снижения летальности.

Заключение

Анализ данных пациентов, госпитализированных с COVID-19, позволил установить, что возраст пациента, длительность его пребывания в стационаре и наличие сопутствующих патологий ассоциированы с увеличением вероятности летального исхода. Представленный алгоритм анализа факторов риска летального исхода у пациентов с подтвержденным случаем коронавирусной инфекции может быть использован и на территории других регионов с возможным выявлением новых факторов риска и ассоциаций с преобладающим штаммом.

Литература / References

- Zhang J.J., Dong X., Liu G.H., Gao Y.D. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2023;64(1):90–107. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>
- Shah C., Grando D.J., Rainess R.A., Ayad L., Gobran E., Benson P. et al. Factors associated with increased mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. 2020;60:308–313. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.10.071>
- Noor F.M., Islam M.M. Prevalence and associated risk factors of mortality among COVID-19 patients: a meta-analysis. *J. Community Health.* 2020;45(6):1270–1282. <https://doi.org/10.1007/s10900-020-00920-x>
- Buttenschön H.N., Lynggaard V., Sandbøl S.G., Glassou E.N., Haagerup A. Comparison of the clinical presentation across two waves of COVID-19: a retrospective cohort study. *BMC Infect. Dis.* 2022;22(1):423. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07413-3>
- Xiang G., Xie L., Chen Z., Hao S., Fu C., Wu Q. et al. Clinical risk factors for mortality of hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Ann. Palliat. Med.* 2021;10(3):2723–2735. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1278>
- Marchand G., Patil A.S., Masoud A.T., Ware K., King A., Ruther S. et al. Systematic review and meta-analysis of COVID-19 maternal and neonatal clinical features and pregnancy outcomes up to June 3, 2021. *AJOG global reports.* 2022;2(1):1–19. <https://doi.org/10.1016/j.xagr.2021.100049>
- Menachemi N., Dixon B.E., Wools-Kaloustian K.K., Yiannoutsos C.T., Halverson P.K. How many SARS-CoV-2-infected people require hospitalization? Using random sample testing to better inform preparedness efforts. *Journal of Public Health Management and Practice.* 2021;27(3):246–250. <https://doi.org/10.1097/PHH.0000000000001331>
- Greco M., De Corte T., Ercole A., Antonelli M., Azoulay E., Citerio G. et al. Clinical and organizational factors associated with mortality during the peak of first COVID-19 wave: the global UNITE-COVID study. *Intensive Care Med.* 2022;48(6):690–705. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06705-1>
- Дрягина Н.В., Лестева Н.А., Денисова А.А., Кондратьева Е.А., Шабунина М.Ю., Кондратьев А.Н. Прогностическая значимость лабораторных показателей в определении тяжести течения и исхода новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2023;20(2):54–65. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2022-20-2-54-65>
- Dryagina N. V., Lesteva N. A., Denisova A. A., Kondratyeva E. A., Shabunina M. Yu., Kondratyev A. N. Prognostic significance of laboratory parameters in assessment of the severity of the course and outcome of coronavirus disease (COVID-19). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2023;20(2):54–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2022-20-2-54-65>
- Fang X., Li S., Yu H., Wang P., Zhang Y., Chen Z. et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic

- review and meta-analysis. *Aging* (Albany NY). 2020;12(13):12493. <https://doi.org/10.18632/aging.103579>
11. Кольцова Э.М., Куркина Е.С., Васецкий А.М. Математическое моделирование распространения эпидемии коронавируса COVID-19 в Москве. *Computational nanotechnology*. 2019;7(1):99–105. <https://doi.org/10.33693/2313-223X-2020-7-1-99-105>
 - Koltsova E.M., Kurkina E.S., Vasetsky A.M. Mathematical modeling of the spread of COVID-19 in Moscow. *Computational nanotechnology*. 2019;7(1):99–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.33693/2313-223X-2020-7-1-99-105>
 12. Молочков А.В., Каратеев Д.Е., Огнева Е.Ю., Зулкарнаев А.Б., Лучихина Е.Л., Макарова И.В., Семенов Д.Ю. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(S1):S1–10. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-040>
 - Molochkov A.V., Karateev D.E., Ogneva E.Yu., Zulkarnaev A.B., Luchikhina E.L., Makarova I.V., Semenov D.Yu. Comorbidities and predicting the outcome of COVID-19: the treatment results of 13,585 patients hospitalized in the Moscow Region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(S1):S1–10. (In Russ.). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-040>
 13. Стародубов В.И., Ступак В.С., Маношкина Е.М., Сон И.М. Тенденции заболеваемости и больничной летальности от новообразований до и во время новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Вестник РАМН*. 2021;76(6):612–621. <https://doi.org/10.15690/vramn1648>
 - Starodubov V.I., Stupak V.S., Manoshkina E.M., Son I.M. Trends in Morbidity and Hospital Lethality from Neoplasms before and during the New Coronavirus Infection COVID-19. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(6):612–621. <https://doi.org/10.15690/vramn1648>
 14. Booth A., Reed A.B., Ponzo S., Yassae A., Aral M., Plans D. et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(3): e0247461. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247461>
 15. Мишинова С.А., Гомон Ю.М., Колбин А.С., Вербицкая Е.В., Галимов Т.И. Влияние факторов риска в условиях реальной клинической практики на исходы COVID-19. *Качественная клиническая практика*. 2023;(1):34–46. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-34-46>
 - Mishinova S.A., Gomon Yu.M., Kolbin A.S., Verbitskaya E.V., Galimov T.I. Factors associated with adverse outcome among hospitalized patients with moderate to severe COVID-19. *Good Clinical Practice*. 2023;(1): 34–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-34-46>
 16. Russell C.D., Lone N.I., Baillie J.K. Comorbidities, multimorbidity and COVID-19. *Nature medicine*. 2023;29(2):334–343. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02156-9>
 17. Buchholz M., Bradley D., Bennett D., Patterson L., Spiers R., Gibson D. et al. Identifying pre-existing conditions and multimorbidity patterns associated with in-hospital mortality in patients with COVID-19. *Scientific reports*. 2022;12(1):17313. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20176-w>
 18. AbouGalala K., Elsayed B., Elmarasi M., Kotob M., Taha R., Abbasher F. et al. Association between multimorbidity and COVID-19 mortality in Qatar: A cross-sectional study. *Microbiology Research*. 2023;14(1):289–296. <https://doi.org/10.3390/microbiolres14010023>
 19. Kansara N., Nandapurkar A.B., Maniyar R., Yadav A.K. Prediction of mortality by age and multi-morbidities among confirmed COVID-19 patients: Secondary analysis of surveillance data in Pune, Maharashtra, India. *Indian Journal of Public Health*. 2021;65(1):64–66. https://doi.org/10.4103/ijph.ijph_1096_20

Информация о вкладе авторов

Амонотиди А.В. – разработка концепции и дизайна исследования, формирование базы данных, их анализ и интерпретация, написание и подготовка текста статьи.

Булгакова А.С. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация полученных результатов, написание и подготовка текста статьи.

Бойков В.А. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных.

Аржаник М.Б. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и написание текста статьи.

Барановская С.В. – разработка концепции и плана реализации исследования, анализ и интерпретация данных, написание и подготовка текста статьи.

Перфильева Д.Ю. – анализ и интерпретация данных эпидемиологического анализа, написание и подготовка текста статьи.

Деев И.А. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и написание текста статьи.

Кобякова О.С. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и написание текста статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Амонотиди Анастасия Вячеславовна, врач-статистик, отдел медицинской статистики ОГАУЗ «ТОКБ», Томск, Россия, <http://orcid.org/0009-0008-8651-8287>.

E-mail: amonotidi.n@gmail.com.

Булгакова Алина Сергеевна, ассистент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-1882-5038>.

E-mail: alinss6998@mail.ru.

Бойков Вадим Андреевич, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой организации здравоохранения и общественного здоровья, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-7532-7102>.

E-mail: boykov85@mail.ru.

Information on author contributions

Amonotidi A.V. – development of study concept and design, database formation, analysis and interpretation, writing and preparation of the text of the article.

Bulgakova A.S. – development of study concept and design, results analysis and interpretation, writing and preparation of the text of the article.

Boykov V.A. – development of study concept and design, analysis and interpretation.

Arzhanik M.B. – development of study concept and design, data analysis and interpretation, preparation and writing of the text of the article.

Baranovskaya S.V. – development of the concept and plan for the implementation of the study, data analysis and interpretation, writing and preparation of the text of the article.

Perfileva D.Y. – epidemiological analysis data analysis and interpretation, writing and preparation of the text of the article.

Deev I.A. – epidemiological analysis data epidemiological analysis data, data analysis and interpretation, preparation and writing of the text of the article.

Kobyakova O.S. – development of study concept and design, data analysis and interpretation, preparation and writing of the text of the article.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Information about the authors

Anastasia V. Amonotidi, Medical Statistician, Department of Medical Statistics, Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0009-0008-8651-8287>.

E-mail: amonotidi.n@gmail.com.

Alina S. Bulgakova, Assistant Professor, Health Organization and Public Health Department, SSMU, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-1882-5038>.

E-mail: alinss6998@mail.ru.

Vadim A. Boykov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Health Organization and Public Health, SSMU, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-7532-7102>.

E-mail: boykov85@mail.ru.

Аржаник Марина Борисовна, канд. пед. наук, доцент, кафедра медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-4844-9803>.

E-mail: arzh_m@mail.ru.

Барановская Светлана Викторовна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-2587-2545>.

E-mail: sv-baranovskaya@yandex.ru.

Перфильева Дарья Юрьевна, ассистент, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-1168-7405>.

E-mail: daria.perfileva@mail.ru.

Деев Иван Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры управления, экономики здравоохранения и медицинского страхования, ФДПО, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-4449-4810>.

E-mail: ivandeyev@yandex.ru.

Кобякова Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, профессор, директор ЦНИИОИЗ Минздрава России, Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-0098-1403>.

E-mail: kobyakovaos@mednet.ru.

 **Булгакова Алина Сергеевна**, e-mail: alinss6998@mail.ru.

Marina B. Arzhanik, Cand. Sci. (Ped.), Associate Professor, Medical and Biological Cybernetics Department, SSMU, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-4844-9803>.

E-mail: arzh_m@mail.ru.

Svetlana V. Baranovskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Health Organization and Public Health Department, SSMU, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-2587-2545>.

E-mail: sv-baranovskaya@yandex.ru.

Daria Y. Perfileva, Assistant Professor, Health Organization and Public Health Department, SSMU, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-1168-7405>.

E-mail: daria.perfileva@mail.ru.

Ivan A. Deev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Management, Economics of Healthcare and Medical Insurance Department, School of Continuing Medical Education, Pirogov Medical University, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-4449-4810>.

E-mail: ivandeyev@yandex.ru.

Olga S. Kobyakova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of FRIHOI of MoH of the RF, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-0098-1403>.

E-mail: kobyakovaos@mednet.ru.

 **Alina S. Bulgakova**, e-mail: alinss6998@mail.ru.

Received 11.07.2024;
review received 23.10.2024;
accepted for publication 20.12.2024.

Поступила 11.07.2024;
рецензия получена 23.10.2024;
принята к публикации 20.12.2024.

Определение предикторов неблагоприятного исхода в подострый период инфекции SARS-CoV-2 с помощью методов машинного обучения

И.В. Долгалёв¹, Д.А. Вражнов¹, И.В. Толмачев^{1, 2}, Е.Г. Старикова¹,
И.С. Каверина¹, М.В. Завьялова¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России),

634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

² Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения (ЦНИИОИЗ), 127254, Российская Федерация, Москва, ул. Вучетича, 12

Аннотация

Введение. Патологические изменения систем и органов после перенесенного COVID-19 могут приводить к отложенному смертельному исходу. При этом одной из особенно значимых систем-мишеней постковидных изменений является сердечно-сосудистая система.

Цель исследования: выявление с помощью методов машинного обучения (МО) показателей, имеющих прогностическую ценность при определении неблагоприятного исхода подострого COVID-19.

Материал и методы. В исследование были включены 212 человек, госпитализированных после перенесенного ранее в тяжелой форме COVID-19. Ретроспективно пациенты были разделены на 2 группы: 140 пациентов, которые были выписаны из стационара с заключением об улучшении состояния, и 72 пациента, умершие в период госпитализации. Всем пациентам проводились общеклинический, биохимический анализы, оценка свертывающей системы крови. Для анализа данных были использованы следующие методы МО: метод опорных векторов, случайный лес, стохастический градиентный бустинг. Валидация полученных моделей производилась методом перекрестной 10-кратной проверки совместно с ROC-AUC анализом (Receiver Operation Characteristics – Area Under Curve).

Результаты. В созданных нами предиктивных моделях предикторами смертельного исхода для методов случайный лес и стохастический градиентный бустинг являлись мочевины и температура тела; для машины опорных векторов – количество эритроцитов, эозинофилов и моноцитов, международное нормализованное отношение (МНО).

Выводы. В проведенном исследовании две предиктивные модели, созданные с помощью методов МО, случайный лес и стохастический градиентный бустинг, показали, что прогностическое значение имеют изменения двух показателей: уровня мочевины и температуры тела. Метод опорных векторов выявил другие предикторы, а именно количество эритроцитов, эозинофилов и моноцитов, МНО. Нами был применен метод голосования, на основе которого в качестве информативных признаков были установлены уровень мочевины и температура тела. Методы МО случайный лес и стохастический градиентный бустинг продемонстрировали схожие результаты, мы не учитывали данные, полученные с помощью метода опорных векторов. Подобный подход выбора предиктивной модели голосованием часто используется при оценке данных методами искусственного интеллекта. Возможно, повышение уровня мочевины являлось пусковым механизмом, ведущим к эндотелииту и последующему инфаркту миокарда, до того, как развилась острая почечная недостаточность.

Ключевые слова:	COVID-19; постковидные изменения; машинное обучение; мочевины; температура тела; количество эритроцитов; количество эозинофилов; количество моноцитов; международное нормализованное отношение; сердечно-сосудистая система.
Финансирование:	исследование проводилось без финансовой поддержки со стороны грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	ретроспективное исследование включало данные рутинных и лабораторных исследований. Все данные были деперсонализированы перед включением в исследование.
Для цитирования:	Долгалёв И.В., Вражнов Д.А., Толмачев И.В., Старикова Е.Г., Каверина И.С., Завьялова М.В. Определение предикторов неблагоприятного исхода в подострый период инфекции SARS-CoV-2 с помощью методов машинного обучения. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(1):199–208. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-199-208 .

Determination of predictors of an unfavorable outcome in the subacute period of SARS-CoV-2 infection using machine learning methods

Igor V. Dolgalev¹, Denis A. Vrazhnov¹, Ivan V. Tolmachev^{1, 2},
Elena G. Starikova¹, Irina S. Kaverina¹, Marina V. Zavyalova¹

¹ Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SSMU),

2, Moskovskiy tract str., Tomsk, 634050, Russian Federation

² Russian Research Institute of Health,

11, Dobrolubova, Moscow, 127254, Russian Federation

Abstract

Background. Pathological changes in systems and organs after COVID-19 can lead to delayed death. One of the most influenced target systems of post-COVID changes is the cardiovascular system.

Aim: To identify, using machine learning methods, indicators that have predictive value in determining the adverse outcome of subacute COVID-19.

Material and Methods. The study included 212 people admitted after previous severe COVID-19. Retrospectively, the patients were divided into 2 groups: 140 patients discharged from the hospital after improvement in their state and 72 patients died during hospitalization. All patients underwent general clinical, biochemical analyses, assessment of blood coagulation system. The following machine learning methods were used for data analysis: support vector machine, random forest, stochastic gradient boosting. Validation of the obtained models was carried out by the method of 10-fold cross-validation in conjunction with ROC–AUC analysis (Receiver Operation Characteristics – Area Under Curve).

Results. In the created models, the predictors of mortality were urea and body temperature for the random forest and stochastic gradient boosting methods, erythrocyte, eosinophil and monocyte counts, and INR (International Normalized Ratio) level for the support vector machine.

Conclusion. In our study, two predictive models created using machine learning methods random forest and stochastic gradient boosting showed that changes in urea level and body temperature had predictive value. The support vector machine revealed other predictors, namely the number of erythrocytes, eosinophils and monocytes, INR. We used the voting method, on the basis of which the urea level and body temperature were established as informative signs. The random forest and stochastic gradient boosting methods showed similar results, we did not take into account the data obtained using the support vector machine. This approach of choosing a predictive model by voting is often used when evaluating data using artificial intelligence methods. It is possible that an increase in urea levels was a trigger leading to endotheliitis and subsequent myocardial infarction, before acute renal failure developed.

Keywords:	COVID-19; post-COVID changes; machine learning; urea; body temperature; erythrocyte count; eosinophil count; monocyte count; International Normalized Ratio; cardiovascular system.
Funding:	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
Compliance with ethical standards:	the study includes retrospective data of routine clinical and laboratory examinations. All data were anonymized prior to the use in the study.
For citation:	Dolgalev I.V., Vrazhnov D.A., Tolmachev I.V., Starikova E.G., Kaverina I.S., Zavyalova M.V. Determination of predictors of an unfavorable outcome in the subacute period of SARS-CoV-2 infection using machine learning methods. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2025;40(1):199-208. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-199-208 .

Введение

В настоящее время известно, что выздоровление после COVID-19 (купирование острых симптомов, отрицательный ПЦР-тест) не является гарантией полного восстановления организма. Патологические изменения систем и органов значительно ухудшают здоровье пациентов и могут приводить к отложенному смертельному исходу. Всемирная организация здравоохранения

Introduction

Currently recovery after COVID-19 (relief of acute symptoms, negative PCR test) is not a guarantee of complete recovery of the body. Pathological changes in systems and organs significantly worsen the health of patients and can lead to delayed death. The World Health Organization has defined the term post-COVID-19 to refer to cases of persistent symptoms after 3 months of SARS-CoV-2 infection

определила термин «пост-COVID-19» для обозначения случаев сохранения симптомов после 3 мес. инфекции SARS-CoV-2, длящихся не менее 2 мес. и не объясняемых каким-либо другим заболеванием¹.

В литературе существует более подробная классификация состояний после перенесенной инфекции SARS-CoV-2. Так, пост-острый COVID-19 определяется как стойкие симптомы и/или отсроченные или долгосрочные осложнения инфекции SARS-CoV-2 в течение 4 нед. после появления симптомов [1]. Далее исследователи делят заболевание на две категории: (1) подострый или продолжающийся симптоматический COVID-19, который включает симптомы и аномалии, присутствующие в течение 4–12 нед. после острого течения COVID-19; (2) хронический или пост-COVID-19 синдром, который включает симптомы и аномалии, сохраняющиеся или присутствующие после 12 нед. от начала острого COVID-19 и не связанные с альтернативными диагнозами [2].

Постковидные изменения могут затронуть различные органы и системы организма человека, но одной из особенно значимых систем-мишеней является кардиоваскулярная система [3, 4].

Вовлечение сердечно-сосудистой системы, подтвержденное методом магнитно-резонансной томографии сердца, наблюдалось у 78% лиц, выздоровевших от острой инфекции COVID-19, независимо от ранее существовавших состояний, тяжести и течения начальных проявлений инфекции или наличия ранее сердечных симптомов [5]. Изменения в сердечно-сосудистой системе после перенесенного COVID-19 включают миокардит, аритмии, перикардит, тромбоэмболии, инфаркт миокарда, внезапную смерть, сердечную недостаточность [6, 7]. При этом даже инфекция SARS-CoV2 средней степени тяжести, не требующая госпитализации, приводила к патологическим изменениям не только в сердечно-сосудистой системе, но и в других органах [8].

В настоящее время в литературе имеется достаточное количество данных, позволяющих строить прогностические модели (ПМ), способные определить, в какой форме будет протекать заболевание у пациента и, следовательно, помочь с дальнейшей маршрутизацией [9]. При этом нет исследований, которые работают на этапе, когда острые симптомы уже купированы, но полученные организмом при заболевании повреждения могут спровоцировать смертельный исход.

Методы машинного обучения (МО) активно применяются для построения ПМ на основе медицинских данных. Это обусловлено рядом факторов. Во-первых, классические статистические методы опираются на строгие математические предположения, например, о виде распределения признака в популяции, пропорциональности рисков, что часто нарушается в медицинских данных. Во-вторых, классические методы математической статистики плохо работают на неоднородных данных (информация представлена категориальными и количественными переменными), которые сильно коррелируют между собой. Недостатком подобных подходов является слабая интерпретируемость получаемых моделей, что является критическим аспектом в области обработки медицинских данных. Интерпретируемость моделей МО достигается

lasting at least 2 months and not explained by any other disease¹. There is a more detailed classification of conditions after a SARS-CoV infection in the literature. Thus, post-acute COVID-19 is defined as persistent symptoms and/or delayed or long-term complications of SARS-CoV-2 infection within 4 weeks after the onset of symptoms [1]. The researchers further divide the disease into two categories: (1) subacute or ongoing symptomatic COVID-19, which includes symptoms and abnormalities, present for 4-12 weeks after the acute course of COVID-19; and (2) chronic or post-COVID-19 syndrome, which includes symptoms and abnormalities that persist or are present after 12 weeks from the onset of acute COVID-19 and are not associated with alternative diagnoses [2].

Post-COVID changes can affect various organs and systems of the human body, but one of the most affected target systems is the cardiovascular system [3, 4].

Involvement of the cardiovascular system, confirmed by magnetic resonance imaging (MRI) of the heart, was observed in 78% of people who recovered from acute COVID-19 infection, regardless of pre-existing conditions, severity and course of initial manifestations of infection or the presence of previous cardiac symptoms [5]. Changes in the cardiovascular system after COVID-19 include myocarditis, arrhythmias, pericarditis, thromboembolism, myocardial infarction, sudden death, and heart failure [6, 7]. At the same time, even a moderate SARS-CoV-2 infection that did not require hospitalization led to pathological changes not only in the cardiovascular system, but also in other organs [8].

Currently, there is a sufficient amount of data in the literature that allows us to build prognostic models (PM) that can determine in what form the disease will progress and, therefore, help with further routing [9]. At the same time, there are no studies that describe the situation when acute symptoms have already been resolved, but the damage received by the body during the disease can provoke a fatal outcome.

Machine learning (ML) methods are actively used to build predictive models based on medical data. This is due to a number of factors. Classical statistical methods rely on strict mathematical assumptions, for example, the type of distribution of a trait in a population, the proportionality of risks, which is often violated in medical data. Classical methods of mathematical statistics do not work well on heterogeneous data (information is represented by categorical and quantitative variables), which strongly correlate with each other. The disadvantage of such approaches is the weak interpretability of the resulting models, which is a critical aspect in the field of medical data processing. Interpretability of ML models is achieved by finding informative predictors. F1-score metrics, specificity/sensitivity/accuracy, ROC-AUC analysis are widely used to assess the quality of models [10].

The purpose of this study was to identify, using ML methods, indicators with predictive value for determining the adverse outcome of subacute COVID-19. In our retrospective study, we analyzed routine clinical indicators obtained from patients during hospitalization. Then predictors of death were identified using ML.

¹ World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1, (10.02.2025).

путем нахождения информативных предикторов. Для оценки качества моделей широко используются метрики F1-score, специфичность / чувствительность / точность, ROC-AUC анализ [10].

Цель настоящего исследования: выявление показателей, имеющих прогностическую ценность определения неблагоприятного исхода подострого COVID-19. В проведенном нами ретроспективном исследовании были проанализированы рутинные клинические показатели, полученные у пациентов при госпитализации. Далее с помощью МО выявлены лабораторные показатели, имеющие предиктивную ценность для определения смертельного исхода.

Материал и методы

В исследование были включены 212 человек, госпитализированных в клиники СибГМУ после перенесенного ранее в тяжелой форме COVID-19, согласно маршрутизации, утвержденной Департаментом здравоохранения Томской области. На момент госпитализации все пациенты имели отрицательный COVID-19 ПЦР тест.

Критерии включения: 1) подтвержденный ПЦР COVID-19 в течение 3 мес. до госпитализации; 2) рентгенологические данные, свидетельствующие о перенесенной пневмонии; 3) наличие симптомов, требующих наблюдения в стационаре; 4) возраст старше 50 лет.

Критерии исключения: 1) возраст менее 50 лет.

Ретроспективно пациенты были разделены на 2 группы: 140 пациентов, которые были выписаны из стационара с заключением об улучшении состояния, и 72 пациента, умершие в период госпитализации. Средний возраст пациентов составил 71 год.

Клинические обследования проводили согласно стандартам оказания специализированной медицинской помощи в условиях стационара в соответствии с установленным диагнозом. Всем больным не менее двух раз в сутки выполняли термометрию, измеряли уровни систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), сатурацию крови, частоту дыхательных движений (ЧДД), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и пульса.

Общий анализ крови включал определение числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, исследовали лейкоцитарную формулу, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), а также показатели гемоглобина и гематокрита. Анализ выполняли на приборе Sysmex XN-1000 (Япония). В биохимическое исследование крови, которое проводили на биохимическом анализаторе Architect c4000 (США, Япония), входило определение содержания мочевины, креатинина, С-реактивного белка (СРБ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Анализ системы свертывания крови включал определение фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и международное нормализованное отношение (МНО) (Sysmex CS2000i, Япония).

Венозную кровь забирали утром натощак из локтевой вены в количестве 5 мл, стабилизировали КЗЭДТА.

Методы МО являются мощным инструментом анализа медицинских данных с целью построения прогностических моделей. Последовательность алгоритмов, состоящая из предварительной обработки, уменьшение размерности, создание ПМ, ее валидация, выделение информативных признаков образует конвейер МО. Обяза-

Material and Methods

The study included 212 people admitted to SSMU clinics after previous severe COVID-19.

Inclusion criteria: 1) confirmed PCR of COVID-19 within 3 months prior to hospitalization; 2) X-ray data indicating pneumonia; 3) the presence of symptoms requiring hospital monitoring; 4) age over 50 years.

Exclusion criterion: 1) the age less than 50 years old.

Retrospectively, the patients were divided into 2 groups: 140 patients discharged from the hospital with an improvement in their state and 72 patients died during hospitalization. The average age of the patients was 71 years.

Clinical examinations were conducted in accordance with the standards of specialized medical care in a hospital setting and corresponded to the established diagnoses. Thermometry was performed at least twice a day, the levels of systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP), blood saturation, respiratory rate (BR), heart rate (HR) and pulse were measured.

The blood test included the determination of the number of erythrocytes, platelets, leukocytes, the leukocyte formula, erythrocyte sedimentation rate (ESR) was studied, as well as hemoglobin and hematocrit indicators. The analysis was performed on the Sysmex XN-1000 device (Japan). The biochemical blood test included the determination of urea, creatinine, C-reactive protein (CRP), Aspartate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT) and was performed on an Architect c4000 biochemical analyzer (USA, Japan).

The analysis of the blood coagulation system included the determination of fibrinogen, activated Partial Prothrombin Time (APTT) and INR (Sysmex CS2000i) (Japan).

Venous blood was taken in the morning on an empty stomach from the ulnar vein in an amount of 5 ml, stabilized with K3EDTA.

ML methods are a powerful tool for analyzing medical data in order to build PM. A sequence of algorithms consisting of preprocessing, dimensionality reduction, creation of a PM, its validation, and the allocation of informative features forms the ML pipeline. The mandatory elements of the pipeline are the creation of a PM and its validation, the remaining steps are optional. ML methods generate PM based on examples marked up by experts, which form a training sample. The quality control of the trained model is carried out on a set of examples that did not participate in the training – a test sample.

In this work, the method of filling in gaps and filtering incomplete data is used as a preliminary data processing. A wide range of methods for filling in gaps is provided in the literature, but the choice of the best one depends on the input data. Given the relatively small size of the data set under study, a simple method of filling in gaps was proposed: if there are few gaps (less than 30 percent of the total), zero values are filled in, otherwise the data about the criteria is removed from consideration.

Reduction of input data dimension was not used, because these methods transform the original predictor space and complicate interpretability.

The creation of PM was implemented by such ML methods as the support vector machine, random forest, stochastic gradient boosting. The choice of these ML methods is due to the need to solve the problem of identifying informative predictors (signs). All of the above algorithms have the "built-in" ability to determine the degree of importance

тельными элементами конвейера являются создание ПМ и ее валидация, остальные шаги опциональны. Методы МО генерируют ПМ на основе размеченных экспертами примеров, совокупность которых образует обучающую выборку. Проверку качества обученной модели осуществляли на наборе примеров, не участвовавших в обучении, – на тестовой выборке.

В представленной работе, в качестве предварительной обработки данных использовали метод заполнения пропусков и фильтрация неполных данных. В литературе приводится широкий набор методов заполнения пропусков, однако выбор наилучшего зависит от входных данных. Учитывая относительно небольшой размер исследуемого набора данных, был предложен простой метод заполнения пропусков: если пропусков мало (менее 30% от общего числа), используется заполнение нулевыми значениями, в противном случае данные об исследуемом признаке удаляются из рассмотрения.

Уменьшение размерности входных данных не использовалось, поскольку данные методы преобразуют исходное пространство предикторов и усложняют интерпретируемость.

Создание ПМ было реализовано такими методами МО, как метод опорных векторов, случайный лес, стохастический градиентный бустинг. Выбор данных методов МО обусловлен необходимостью решения задачи выделения информативных предикторов (признаков). Все вышеуказанные алгоритмы обладают «встроенной» возможностью определения степени важности предиктора в процессе создания ПМ.

Идея метода опорных векторов заключается в поиске гиперплоскости (например, для двумерных данных это прямая, для трехмерных – плоскость и т. д.) разделяющая данные таким образом, чтобы максимизировать суммарное расстояние от векторов из одного класса до нее. Наиболее близкие к разделяющей гиперплоскости называются опорными. Степень близости определяет величину информационного вклада.

Методы случайный лес и стохастический градиентный бустинг используют бинарные деревья для построения ПМ. Различие заключается в том, что стохастический градиентный бустинг последовательно обучает новые деревья для коррекции ошибок предыдущих, а случайный лес параллельно обучает большой массив деревьев и принимает итоговое решение, например, путем голосования большинством. Поскольку в обоих методах используются бинарные деревья, можно в явном виде в узлах ветвления вычислять наиболее информативные предикторы. Кроме того, вышеперечисленные методы хорошо себя зарекомендовали в задачах анализа медицинских данных высокой размерности и малых выборок рассмотрения [11].

Валидация полученных моделей производилась методом перекрестной 10-кратной проверки совместно с ROC-AUC анализом (Receiver Operation Characteristics – Area Under Curve). Суть метода заключается в разбиении набора исходных данных на 10 поднаборов одинакового размера и построения 10 моделей на полученных поднаборах. Для каждой модели строится ROC-AUC график, показывающий зависимость чувствительности от 1-специфичности. Площадь под графиком изменяется в диапазоне [0; 1]. Чем ближе значение площади к 0 или 1, тем меньше ошибок совершает модель. Если площадь близка к 0,5, модель случайно предсказывает результат.

of the predictor in the process of creating a PM. The idea of the SVM is to find a hyperplane (for example, for two-dimensional data it is a straight line, for three-dimensional data it is a plane, etc.) separating the data in such a way as to maximize the total distance from vectors from one class to it. The closest to the separating hyperplane are called reference. The degree of proximity determines the amount of information contribution.

The random forest and stochastic gradient boosting methods use binary trees to construct PM. The difference is that the stochastic gradient boosting consistently trains new trees to correct the errors of previous ones, while the random forest simultaneously trains a large array of trees and makes the final decision, for example, by majority vote. Since both methods use binary trees, it is possible to explicitly calculate the most informative predictors at the branch nodes. In addition, the above methods have proven themselves well in the tasks of analyzing high-dimensional medical data and small samples of examination [11].

Validation of the obtained models was performed by the method of 10-fold cross-validation with ROC-AUC analysis (Receiver Operation Characteristics - Area Under Curve). The content of the method is to divide a set of source data into 10 subsets of the same size and build 10 models on the obtained subsets. For each model, a ROC-AUC graph is constructed showing the dependence of sensitivity on 1-specificity. The area under the graph varies in the range [0; 1]. The closer the area value is to 0 or 1, the fewer errors the model makes. If the area is close to 0.5, the model randomly predicts the result.

Results

In the PM we created, the predictors of mortality were urea and body temperature for random forest and stochastic gradient boosting methods, erythrocyte, eosinophil and monocyte counts, and INR level for support vector machine (Fig. 1).

All presented models passed validation, the ROC-AUC curves were developed, showing that the area under the curve varies in the range from 0.67 to 1. This indicates a high predictive value of the models (Fig. 2).

Discussion

Literature data shows that the severity and outcome of COVID-19 can be determined by the results of laboratory tests in the early stages of a patient's hospitalization

The most noticeable changes in laboratory tests results were observed in samples taken from severely and critically ill patients. Changes in hematological parameters (lymphopenia, leukocytosis with an increase in the number of neutrophils, thrombocytopenia) positively correlated with the severity of the disease. A trend toward increased CRP, ferritin, procalcitonin IL-6, and decreased albumin and/or prealbumin was frequently observed during progression from mild to severe/critical illness and in patients who died. Serial measurements of these markers can be used to predict disease progression, severity, and mortality [9, 12].

Changes in coagulation parameters, including prolonged PT, elevated D-dimer levels, and elevated fibrinogen levels, were common findings in severe disease and non-survivors [13]. Other biomarkers such as lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK), AST and ALT have been associated with severe and critical illness in several studies, and their levels are likely to indicate poor outcome [14].

Результаты

В созданных нами ПМ предикторами смертельного исхода для методов случайный лес и стохастический градиентный бустинг являлись мочевины и температура тела, для метода опорных векторов – количество эритроцитов, эозинофилов и моноцитов, уровень МНО (рис. 1).

Все представленные модели прошли валидацию; разработанные ROC-AUC графики показали, что площадь под графиком варьирует от 0,67 до 1. Это говорит о высокой предиктивной ценности моделей (рис. 2).

Обсуждение

Данные литературы свидетельствуют о том, что тяжесть и исход заболевания COVID-19 можно определить по результатам лабораторных тестов на ранних этапах госпитализации пациента.

Наиболее заметные изменения в результатах лабораторных исследований чаще наблюдались в образцах, взятых у тяжелых и критически больных пациентов. Изменение гематологических параметров (лимфопения, лейкоцитоз с увеличением числа нейтрофилов, тромбоцитопения) положительно коррелировало с тяжестью заболевания. Тенденция к повышению СРБ, ферритина, прокальцитонина ИЛ-6 и снижению альбумина и/или преальбумина часто наблюдалась при прогрессировании от легкого до тяжелого / критического состояния, а также у умерших пациентов. Серийные измерения этих маркеров можно использовать для прогнозирования течения заболевания, тяжести и смертности [9, 12].

Изменения параметров свертывания крови, в том числе удлинение протромбинового времени, повышенный уровень D-димера и повышенный уровень фибриногена были частыми «находками» при тяжелом заболевании и у невыживших [13]. Другие биомаркеры, такие как лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинкиназа (КК), АСТ и АЛТ, в нескольких исследованиях были связаны с тяжелыми и критическими состояниями; и их уровни, вероятно, указывают на неблагоприятный исход [14].

В проведенном нами исследовании две ПМ, созданные с помощью методов МО случайный лес и стохастический градиентный бустинг, показали, что прогностическое значение имеют изменения двух показателей: уровня мочевины и температуры тела. Метод опорных векторов выявил другие предикторы. Поскольку два предшествующих метода (случайный лес и стохастический градиентный бустинг) показали схожие результаты, мы не учитывали данные, полученные с помощью метода опорных векторов. Подобный подход выбора ПМ голосованием часто используется при оценке данных методами искусственного интеллекта [11, 15, 16].

Повышенная температура тела является показателем тяжести иммунновоспалительного ответа при остром COVID-19 и является предиктором тяжелого течения заболевания и смертности [17]. Результаты нашего исследования согласуются с ранее сделанными выводами о том, что повышение температуры тела может быть маркером прогностически неблагоприятного варианта течения подострого COVID-19.

Мочевина – это основной конечный продукт распада белков, являющийся химической формой, в которой азот выводится из организма. В повышенных концентрациях этот метаболит проявляет свойства токсина, оказывающего повреждающее действие на органы и ткани организма. Мочевина оказывает токсическое действие на

In our study two predictive models created using machine learning methods – random forest and stochastic gradient boosting showed that changes in two indicators (urea level and body temperature) have prognostic significance. Support vector machine identified other predictors. Since the two previous methods (random forest and stochastic gradient boosting) showed similar results, we did not take into account the data obtained using support vector machine. A similar approach to selecting a predictive model by voting is often used when assessing data using artificial intelligence methods [11, 15, 16].

Elevated body temperature is an indicator of the severity of the immune-inflammatory response in acute COVID-19 and is a predictor of severe disease and mortality [17]. The results of our study are consistent with previously made conclusions that an increase in body temperature may be a marker of a prognostically unfavorable course of subacute COVID-19.

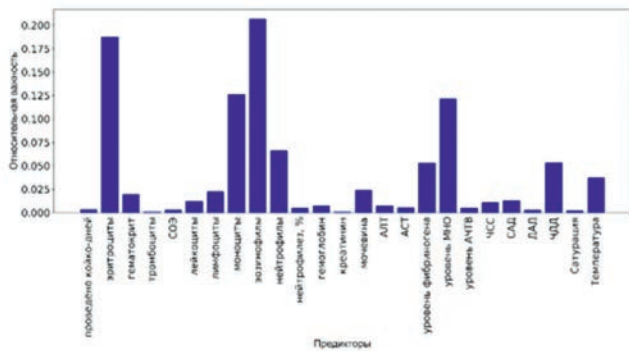
Urea is the main end product of protein breakdown and is the chemical form in which nitrogen is excreted from the body. In elevated concentrations, this metabolite exhibits the properties of a toxin that has a damaging effect on organs and tissues of the body. Urea has toxic effects on the gastrointestinal tract (promoting the breakdown of the epithelial barrier and altering the microbiome), on the kidneys (indirectly promoting renal fibrosis), on adipocytes (inducing insulin resistance), on blood components (inducing carbamylation of erythropoietin) and on the cardiovascular system [18].

High urea levels are observed in patients with kidney disease in the advanced stages of renal failure, which increases the risk of adverse cardiovascular events. This group of patients has a high level of carbamylated low- and high-density lipoproteins (cLDL, cHDL), which is a consequence of uremia and leads to the development of endothelial dysfunction and accelerates the processes of atherogenesis [19].

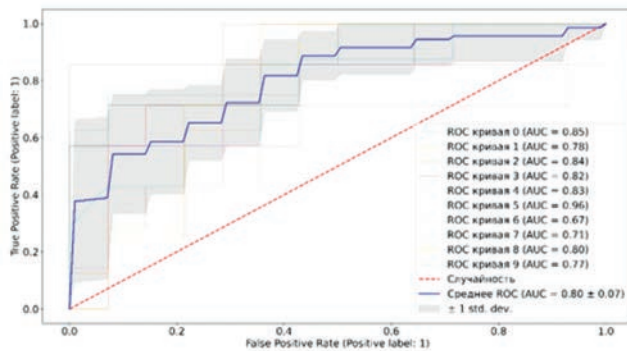
It is known that exposure to urea induces reactive oxygen species in the endothelial cells of the human aorta and arteries, which leads to the activation of pro-inflammatory cytokines and inactivation of the anti-atherosclerotic enzyme PGI₂ synthase, changes in the level of mitochondrial proteins and the expression of inflammatory markers [17].

In an *in vitro* study, urea caused a decrease in the rate of endothelial cell proliferation after 72 hours of exposure and appeared to be a potential stimulus for endothelial-mesenchymal transition (EndMT). It also induced rearrangement of actin filaments, a significant increase in the expression of matrix metalloproteinases 2 (MMP-2) and changes in the level of other EndMT biomarkers (keratin, fibrillin-2 and collagen IV). After exposure of endothelial cell culture to urea, the expression of dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) and vasorin decreased. Both proteins have been directly associated with cardiovascular disease in *in vitro* and *in vivo* studies [20].

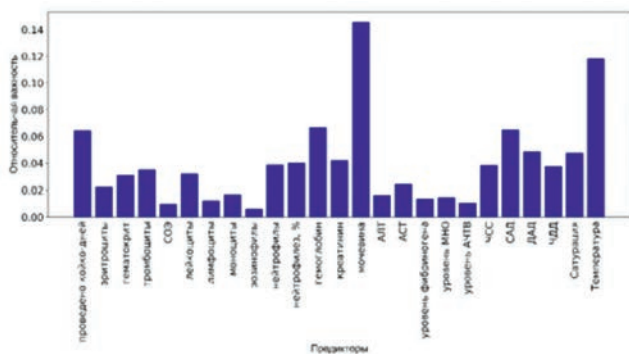
It should be noted that in our study the deceased patients did not have a history of chronic renal failure. Literature data suggests that many hospitalized patients with COVID-19 suffer from kidney damage in the form of proteinuria, hematuria, or acute kidney injury (AKI). AKI is particularly common among severely and critically ill patients with COVID-19 and is a predictor of mortality. The pathophysiology of AKI in COVID-19 is unclear. Early reports of histopathological examination of autopsy kidney tissue



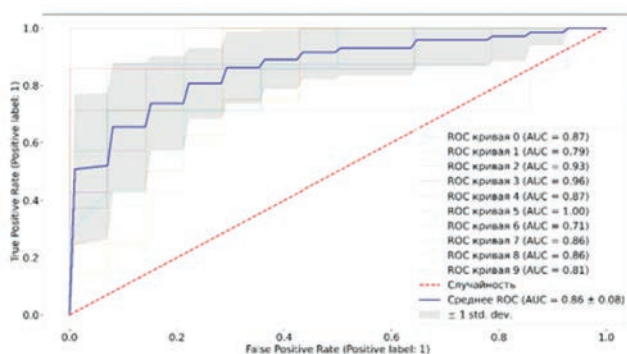
(А)



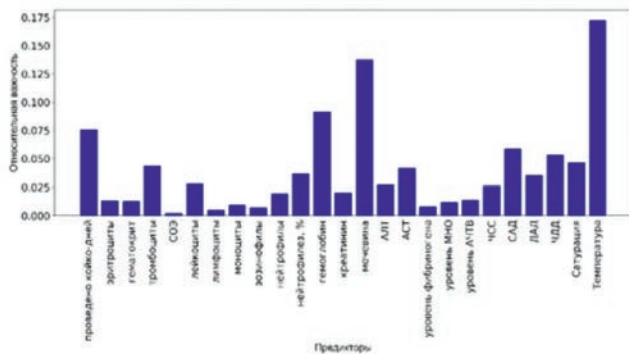
(А)



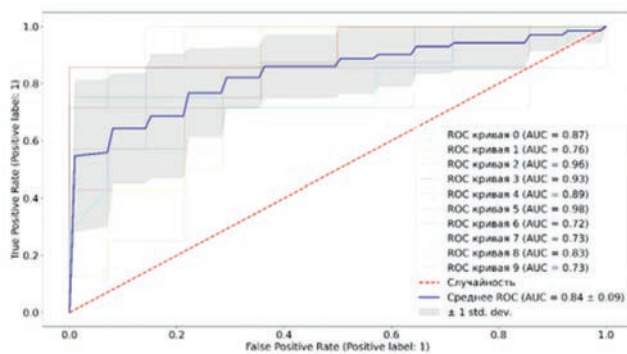
(Б)



(Б)



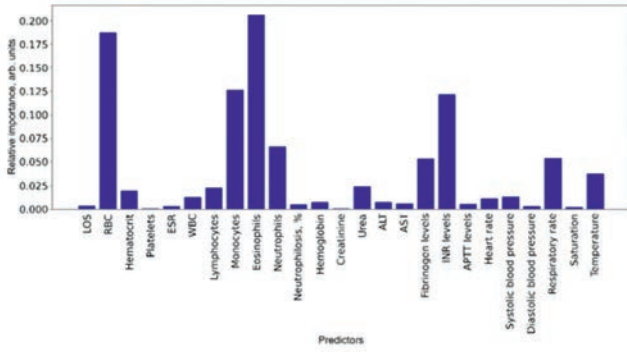
(B)



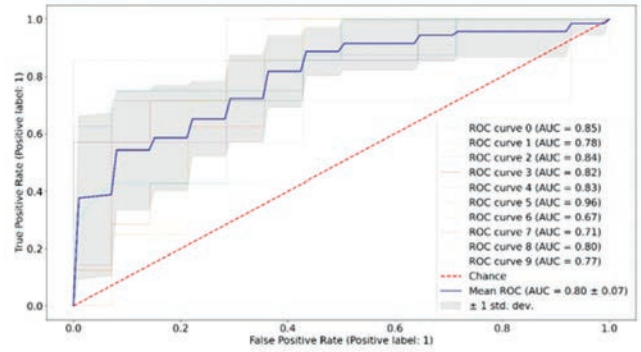
(B)

Рис. 1. Наиболее информативные предикторы риска для методов опорных векторов (а), случайный лес (б), стохастический градиентный бустинг (в)

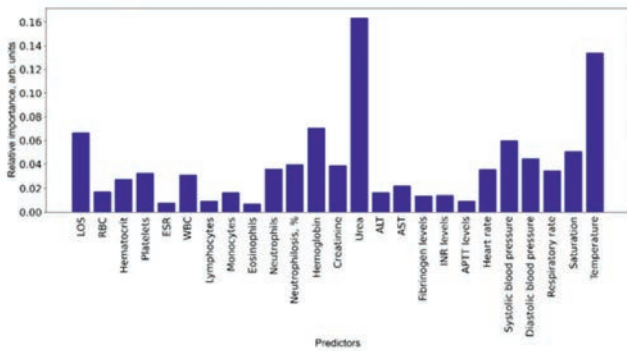
Рис. 2. ROC-AUC анализ для методов опорных векторов (а), случайный лес (б), стохастический градиентный бустинг



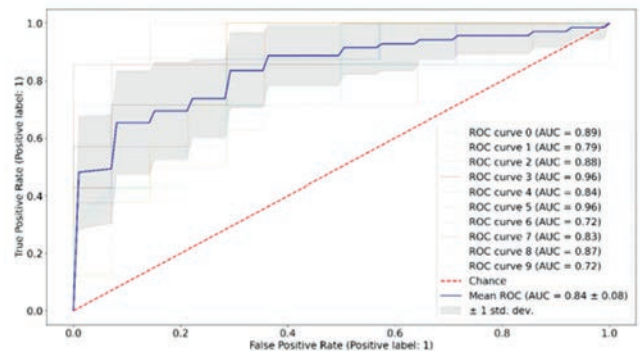
(A)



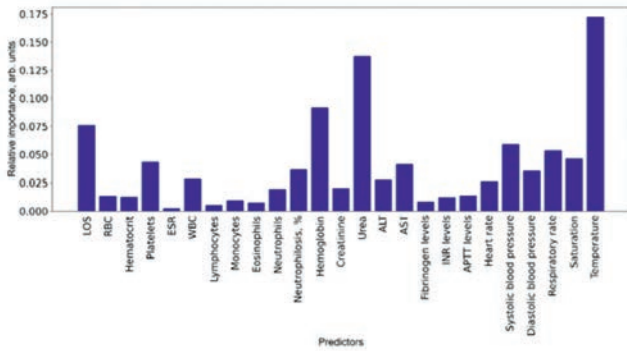
(A)



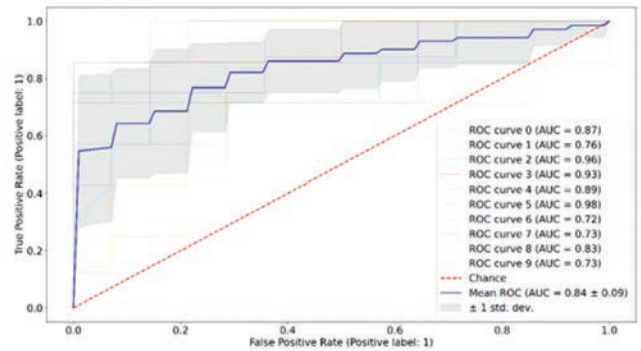
(B)



(B)



(C)



(C)

Fig. 1. Assessment of predictive value of fatal outcome of laboratory and clinical tests during subacute COVID-19 analyzed with support vector machine (a), random forest (b), stochastic gradient boosting (c)

Fig. 2. ROC-AUC analysis for support vector machine (a), random forest (b), stochastic gradient boosting (c)

желудочно-кишечный тракт (способствуя разрушению эпителиального барьера и изменению микробиома), почки (косвенно способствуя почечному фиброзу), адипоциты (индуцируя резистентность к инсулину), компоненты крови (вызывая карбамилрование эритропоэтина) и сердечно-сосудистую систему [18].

Высокие уровни мочевины наблюдаются у пациентов с заболеваниями почек на стадии развития почечной недостаточности, что повышает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. У этой группы больных отмечается высокий уровень карбамилрованных липопротеинов низкой и высокой плотности (цЛПНП, цЛПВП), что является следствием уремии, приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и ускоряет процессы атерогенеза [19].

Известно, что воздействие мочевины индуцирует выработку активных форм кислорода в эндотелиальных клетках аорты и артерий человека, что приводит к активации провоспалительных цитокинов и инактивации антиатеросклеротического фермента PGI₂-синтазы, изменению уровня митохондриальных белков и экспрессии воспалительных маркеров [17].

В исследовании *in vitro* мочевина вызывала снижение скорости пролиферации эндотелиальных клеток через 72 ч воздействия и, по-видимому, являлась потенциальным стимулом эндотелиально-мезенхимального перехода (EndMT), а также индуцировала перестройку актиновых филаментов, значительное увеличение экспрессии матриксных металлопротеиназ 2 (MMP-2) и изменение уровня других биомаркеров EndMT (кератин, фибриллин-2 и коллаген IV). После воздействия на культуру эндотелиальных клеток мочевины снижалась экспрессия диметиларгининдиметиламиногидролазы (DDAH) и вазоприна. Оба белка были напрямую связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [20].

Следует отметить, что погибшие пациенты не имели в анамнезе хронической почечной недостаточности. Данные литературы свидетельствуют о том, что многие госпитализированные пациенты с COVID-19 страдают поражением почек в виде протеинурии, гематурии или острой почечной недостаточности (ОПН). ОПН особенно распространена среди тяжелых и критически больных пациентов с COVID-19 и является предиктором смертности. Патофизиология ОПН при COVID-19 не ясна. Ранние отчеты о гистопатологическом исследовании аутопсийной ткани почки показывают вирусные частицы SARS-CoV-2 в клетках почечных канальцев и подоцитах, что свидетельствует о прямой вирусной инфекции, а также об остром некрозе канальцев; также возможны рабдомиолиз и гломерулопатия [21]. Вероятно, повышение уровня мочевины являлось пусковым механизмом, ведущим к эндотелииту и последующему инфаркту миокарда до того, как развилась ОПН.

Заключение

Использование трех методов МО с последующим голосованием позволило выявить два предиктора неблагоприятного исхода при подостром течении COVID-19. Мы впервые показали, что повышение уровня мочевины имеет неблагоприятное прогностическое значение; при этом причиной смерти пациентов явился инфаркт миокарда.

show SARS-CoV-2 viral particles in renal tubular cells and podocytes, suggesting direct viral infection, as well as acute tubular necrosis, rhabdomyolysis, and glomerulopathy may also occur [21]. It is possible that elevated urea levels were the trigger leading to endothelitis and subsequent myocardial infarction before AKI developed.

Conclusion

The use of three ML methods with subsequent voting allowed identifying two predictors of an unfavorable outcome in post-acute COVID-19. We have shown for the first time that an increase in urea levels has an unfavorable prognostic value, while the cause of death of patients is myocardial infarction.

Литература / References

- Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021;27(4):601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: Summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *Brit. Med. J.* 2021;372:136–139. <https://doi.org/10.1136/bmj.n136>
- Maestre-Muñoz M.M., Arias Á., Mata-Vázquez E., Martín-Toledano M., López-Larramona G., Ruiz-Chicote A.M. et al. Long-term outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at one year after hospital discharge. *J. Clin. Med.* 2021;10(13):2945–2949. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.04.006>
- Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat. Med.* 2022;28(3):583–590. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>
- Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:1265–1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
- Stokes E., Zambrano L., Anderson K., Marder E., Raz K., El Burai F. et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance – United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020;69:759. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>
- John K.J., Mishra A.K., Ramasamy C., George A.A., Selvaraj V., Lal A. Heart failure in COVID-19 patients: critical care experience. *World J. Virol.* 2022;11:1–19. <https://doi.org/10.5501/wjv.v11.i1.1>
- Mehandru S., Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat. Immunol.* 2022;23(2):94–202. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01104-y>
- Ji M., Yuan L., Shen W., Lv J., Li Y., Li M. et al. Characteristics of disease progress in patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Epidemiology and Infection.* 2020;148:94–97. <https://doi.org/10.1017/S0950268820000977>
- Collett D. Modelling survival data in medical research (4th ed.). New York: Chapman and Hall/CRC. 2023:556. <https://doi.org/10.1201/9781003282525>
- Vrazhnov D., Mankova A., Stupak E., Kistenev Y., Shkurinov A., Cherkasova O. Discovering glioma tissue through its biomarkers' detection in blood by raman spectroscopy and machine learning. *Pharmaceutics.* 2023;15(1):203–215. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010203>
- Gong J., Dong H., Xia Q.S., Huang Z.Y., Wang D.K., Zhao Y. et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19: a retrospective study. *BMC Infect. Dis.* 2020;20(1):963. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05681-5>
- Liao D., Zhou F., Luo L., Xu M., Wang H., Xia J. et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2020;7(9):e671–e678. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30217-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30217-9)
- Bloom P.P., Meyerowitz E.A., Reinus Z., Daidone M., Gustafson J., Kim A.Y. Liver Biochemistries in Hospitalized Patients With COVID-19. *Hepatology.* 2021;73(3):890–900. <https://doi.org/10.1002/hep.31326>
- Bashir S., Almazroi A., Ashfaq A., Almazroi A., Khan F. A knowledge-based clinical decision support system utilizing an intelligent ensemble voting scheme for improved cardiovascular disease prediction. *IEEE Access.* 2021;9:130805–130822. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2021.3110604>

16. Fathima M.D., Samuel S., Natchadalingam R., Kaveri V. Majority voting ensembled feature selection and customized deep neural network for the enhanced clinical decision support system. *International Journal of Computers and Applications*. 2022;44(10):991–1001. <https://doi.org/10.1080/1206212X.2022.2069643>
17. Tharakan S., Nomoto K., Miyashita S., Ishikawa K. Body temperature correlates with mortality in COVID-19 patients. *Crit. Care*. 2020;24:298. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03045-8>
18. Lau W.L., Vaziri N.D. Urea, a true uremic toxin: the empire strikes back. *Clin. Sci. (Lond)*. 2017;131(1):3–12. <https://doi.org/10.1042/CS20160203>
19. d'Apolito M., Colia A.L., Manca E., Pettoello-Mantovani M., Sacco M., Maffione A.B., Brownlee M., Giardino I. Urea memory: transient cell exposure to urea causes persistent mitochondrial ROS production and endothelial dysfunction. *Toxins (Basel)*. 2018;10(10):410. <https://doi.org/10.3390/toxins10100410>
20. Colombo G., Altomare A., Astori E., Landoni L., Garavaglia M.L., Rossi R. et al. Effects of Physiological and Pathological Urea Concentrations on Human Microvascular Endothelial Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;24(1):691. <https://doi.org/10.3390/ijms24010691>
21. Ertuğlu L.A., Kanbay A., Afşar B., Elsürer Afşar R., Kanbay M. COVID-19 and acute kidney injury. *Tuberk. Toraks*. 2020;68(4):407–418. <https://doi.org/10.5578/tt.70010>

Информация о вкладе авторов

Долгалев И.В. – планирование исследования, клинические исследования, подготовка рукописи.

Вражнов Д.А. – анализ данных, подготовка рукописи.

Толмачев И.В. – написание текста, поиск литературы.

Старикова Е.Г. – написание текста, составление списка литературы, поиск литературы.

Каверина И.С. – сбор данных, поиск литературы.

Завьялова М.В. – концепция исследования, рецензирование рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Dolgalev I.V. – research design, clinical studies, manuscript preparation. Vrazhnov D.A. – data analysis, manuscript preparation.

Tolmachev I.V. – writing the text, literature search.

Starikova E.G. – writing the text, compilation of a literature list, literature search.

Kaverina I.S. – data acquisition, literature search.

Zavyalova M.V. – research concept, manuscript review.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Сведения об авторах

Долгалёв Игорь Владимирович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, СибГМУ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-2658-0181>.

E-mail: dolgalev.iv@ssmu.ru.

Вражнов Денис Александрович, научный сотрудник Научно-технологического центра «Цифровая медицина и киберфизика», СибГМУ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-6915-6156>.

E-mail: vrazhnov.da@ssmu.ru.

Толмачев Иван Владиславович, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель Научно-технологического центра «Цифровая медицина и киберфизика», СибГМУ, Томск, Россия; ведущий научный сотрудник, отдел научных основ организации здравоохранения, ЦНИИО-ИЗ, Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-2888-5539>.

E-mail: tolmachev.iv@ssmu.ru.

Старикова Елена Григорьевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, Научно-технологический центр «Цифровая медицина и киберфизика», СибГМУ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-8899-0795>.

E-mail: elena.g.starikova@yandex.ru.

Каверина Ирина Сергеевна, научный сотрудник, Научно-технологический центр «Цифровая медицина и киберфизика», СибГМУ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-9748-482X>.

E-mail: kaverina.is@ssmu.ru.

Завьялова Марина Викторовна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии СибГМУ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-9429-9813>.

E-mail: zavyalova.mv@ssmu.ru.

 **Старикова Елена Григорьевна**,

e-mail: elena.g.starikova@yandex.ru.

Information about the authors

Igor V. Dolgalev, Dr. Sci. Med., Professor, Head of the Department of Faculty Therapy with a course in Clinical Pharmacology of SSMU, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0003-2658-0181>.

E-mail: dolgalev.iv@ssmu.ru.

Denis A. Vrazhnov, Research Scientist, Scientific and Technological Center "Digital Medicine and Cyberphysics" of SSMU, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-6915-6156>.

E-mail: vrazhnov.da@ssmu.ru.

Ivan V. Tolmachev, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Head of Scientific and Technological Center "Digital medicine and cyberphysics" of SSMU, Tomsk; Senior Research Fellow, Division of Health Sciences, Russian Research Institute of Health, Moscow, <http://orcid.org/0000-0002-2888-5539>.

E-mail: tolmachev.iv@ssmu.ru.

Elena G. Starikova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Scientific and Technological Center "Digital Medicine and Cyberphysics", SSMU, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-8899-0795>.

E-mail: elena.g.starikova@yandex.ru.

Irina S. Kaverina, Research Scientist, Scientific and Technological Center "Digital medicine and cyberphysics" of SSMU, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-9748-482X>.

E-mail: kaverina.is@ssmu.ru.

Marina V. Zavyalova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, SSMU, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0001-9429-9813>.

E-mail: zavyalova.mv@ssmu.ru.

 **Elena G. Starikova**, e-mail: elena.g.starikova@yandex.ru.

Received 28.05.2024;
review received 09.12.2024;
accepted for publication 10.02.2025.

Поступила 28.05.2024;
рецензия получена 09.12.2024;
принята к публикации 10.02.2025.

Оценка эффективности использования технологий искусственного интеллекта для скрининга заболеваний легких в муниципальной больнице

Е.А. Бородулина¹, Ю.Т. Гогоберидзе², И.А. Просвиркин², Б.Б. Бородулин¹,
Е.С. Вдоушкина¹, Л.В. Поваляева¹, К.В. Жилинская¹, Е.И. Поваляев³,
С.И. Карась⁴

¹ Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СамГМУ Минздрава России), 443099, Российская Федерация, Самара, ул. Чапаевская, 89

² Общество с ограниченной ответственностью «ФтизисБиоМед» (ООО «ФтизисБиоМед»), 422980, Российская Федерация, Республика Татарстан, Чистополь, ул. К. Маркса, 135

³ Частное учреждение образовательная организация высшего образования Медицинский университет «Реавиз», 443030, Российская Федерация, Самара, ул. Чкалова, 100

⁴ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Актуальность. Для организации скрининговых обследований населения на туберкулез легких разработаны и зарегистрированы сервисы, основанные на применении технологий искусственного интеллекта (ИИ-сервисы).

Цель: оценить диагностические метрики и производительность ИИ-сервиса производства ООО «ФтизисБиоМед» как системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) в рамках рутинной клинической практики в муниципальной больнице.

Материал и методы. Индекс-тест проводили на программном обеспечении «Программа автоматизированного анализа цифровых рентгенограмм органов грудной клетки / флюорограмм по ТУ 62.01.29-001-96876180-2019».

Результаты. Индекс-тест ИИ-сервиса как СППВР показал высокие значения операционных характеристик (чувствительность 96%, специфичность 61%), значительную экономию времени, затраченного на формирование заключений, высокую скорость передачи данных. Выбор оптимальной точки разделения для проведения скрининга целесообразен на основе метрики максимизации прогностической ценности отрицательного результата (максимизации чувствительности). При сравнении диагностической эффективности решений ИИ-сервиса и врачей показано, что площадь под ROC-кривой заключений ИИ-сервиса (0,91–0,93) не уступает аналогичному показателю квалифицированных врачей-рентгенологов (0,78–0,91, согласно данным литературы).

Обсуждение. Использование ИИ-сервиса позволяет значительно экономить время, необходимое для анализа одного рентгеновского снимка, что особенно важно для быстрой диагностики в рамках скрининговых программ. Использование ИИ-сервиса с высокой диагностической эффективностью расширяет возможности рентгенологов и свидетельствует о переходе на новый уровень качества оказания медицинской помощи. Высокая скорость передачи данных позволяет улучшить координацию между медицинским персоналом и обеспечивает более оперативное принятие решений в отношении пациентов.

Выводы. Выявление патологических изменений на рентгенограммах пациентов с применением ИИ-сервиса имеет высокую диагностическую эффективность и может быть использовано в рамках программ скрининга населения на заболевания легких.

Ключевые слова:

искусственный интеллект; Web-сервис; флюорограмма; рентгенограмма; заболевания легких; распознавание изображений; принятие диагностических решений; программы скрининга.

[✉] Бородулина Елена Александровна, e-mail: borodulinbe@yandex.ru.

Финансирование:	работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Поражение легких инфекционной этиологии. Совершенствование методов выявления, диагностики и лечения» (14.05.2021 г.).
Ресурсная поддержка:	ООО «ФтизисБиоМед».
Для цитирования:	Бородулина Е.А., Гогоберидзе Ю.Т., Просвиркин И.А., Бородулин Б.Б., Вдоушкина Е.С., Поваляева Л.В., Жилинская К.В., Поваляев Е.И., Карась С.И. Оценка эффективности использования технологий искусственного интеллекта для скрининга заболеваний легких в муниципальной больнице. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(1):209–217. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-209-217 .

Effectiveness of artificial intelligence for lung disease screening in a municipal hospital

Elena A. Borodulina¹, Yuri T. Gogoberidze², Ilya A. Prosvirkin²,
Boris B. Borodulin¹, Elizaveta S. Vdoushkina¹, Ludmila V. Povalyaeva¹,
Kristina V. Zhilinskay¹, Egor I. Povalyaev³, Sergey I. Karas⁴

¹ Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SAMSU), 89, Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation

² Company “FtizisBioMed”, 135, K. Marksa str., Chistopol, 422980, Republic of Tatarstan, Russian Federation

³ Private Institution Educational Organization of Higher Education “Medical University “Reaviz”, 100, Chkalova str., Samara, 443030, Russian Federation

⁴ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Background. To organize screening of the population for pulmonary tuberculosis, services based on the use of artificial intelligence technologies (AI services) have been developed and registered.

Aim: To evaluate diagnostic metrics and performance of the AI-service as medical decision support system within the framework of routine clinical practice at the scale of a municipal hospital.

Material and Methods. The index test was conducted using the software “Automated analysis program for digital chest X-ray / fluorography images according to TU 62.01.29-001-96876180-2019” produced by LLC “PhthisisBiomed”.

Results. The index test of the AI service as a system for supporting medical decision-making showed high values of operational characteristics (sensitivity 96%, specificity 61%), significant savings in the time spent on forming conclusions, and high data transfer rate. The choice of the optimal separation point for screening is reasonably based on the metric of maximizing the predictive value of a negative result (sensitivity maximization). When comparing the diagnostic efficiency of AI-service solutions and physicians, it is shown that the area under the ROC curve of AI-service conclusions (0.91–0.93) is not inferior to that of qualified radiologists (0.78-0.91 according to the literature).

Discussion. The use of AI service allows to significantly save the time required to analyze one X-ray image, which is especially important for rapid diagnostics within the framework of screening programs. The use of AI service with high diagnostic efficiency expands the capabilities of radiologists and indicates a transition to a new level of quality of medical care. High speed data transfer allows for better coordination between medical staff and enables faster decision-making for patients.

Conclusions. Detection of pathological changes on radiographs of patients using AI-service has high diagnostic efficiency and can be used within the framework of population screening programs for lung diseases.

Keywords: artificial intelligence; Web- service; fluorography; X-ray; lung diseases; image recognition; diagnostic decision making; screening program.

Funding:	the work was performed within the framework of a comprehensive scientific topic of the Department of Phthysiology and Pulmonology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation "Lung lesion of infectious etiology. Improvement of methods of detection, diagnosis and treatment" (05.14.2021).
Resource support:	LLC "Phthisisbiomed".
For citation:	Borodulina E.A., Gogoberidze Y.T., Prosvirkin I.A., Borodulin B.B., Vdoushkina E.S., Povalyaeva L.V., Zhilinskay K.V., Povalyaev E.I., Karas S.I. Effectiveness of artificial intelligence for lung disease screening in a municipal hospital. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(1):209–217. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-209-217 .

Введение

В настоящее время в период перехода к широкому применению методов цифровой медицины существует множество инновационных направлений, которые внедряются в практическое здравоохранение. К основным из них можно отнести искусственный интеллект (ИИ) и многие его направления; большие данные (Big Data); интернет вещей (всевозможные носимые и измерительные устройства); телемедицину (дистанционное предоставление медицинских услуг). Медицина, основанная на технологиях сбора больших данных, машинного обучения и ИИ, обладает значительным потенциалом для улучшения качества оказания врачебной помощи [1].

В настоящее время одним из основных трендов цифровизации здравоохранения является использование методов и средств ИИ и новых информационных технологий для поддержки принятия решений в данной области. При этом в части медицинских технологий все больше внимания уделяется пациент-ориентированному подходу [2].

Внедрение ИИ в медицину и здравоохранение сопровождается определенным спектром рисков, связанных с неточностью данных, их защищенностью и этической стороной вопроса [3]. Президентом Российской Федерации по итогам конференции «Путешествие в мир искусственного интеллекта» от 29 января 2023 г. даны поручения, касающиеся внедрения технологий ИИ, в том числе в области здравоохранения, предполагающие обеспечение использования результатов работы ИИ в клинических рекомендациях и системе обязательного медицинского страхования¹.

Сервисы ИИ зарекомендовали себя в качестве надежной системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) в ходе длительного Московского эксперимента². В рамках эксперимента ИИ-сервисы в области рентгенографии демонстрировали высокие показатели метрик точности, а также скорости обработки медицинских изображений. Эксперимент показал потенциал ИИ-сервисов для автоматизации диагностических процессов и инструментов, позволяющих облегчить рутинную работу врача.

На нынешнем этапе развития ИИ-сервисы посредством методов компьютерного зрения могут выделять области медицинских изображений, содержащих возможные патологии, а также делать заключения о типах возможных патологий. Заключения ИИ базируются на

определенной архитектуре модели и предобучении на выборках, созданных совместно специалистами в отрасли информационных технологий и врачами высочайшего класса. При этом всегда конечное решение остается за врачом.

Перспективным направлением цифровизации медицины стала организация скрининговых обследований населения методами лучевой диагностики, прежде всего на туберкулез [4–8]. Одним из надежных способов своевременного выявления туберкулеза у взрослых в нашей стране является скрининг населения с помощью методов цифровой флюорографии. Переход на цифровую флюорографию доказал преимущества перед ранее существовавшей пленочной крупнокадровой флюорографией и заложил основы для дальнейшего совершенствования программ по скринингу туберкулеза [9]. Преимущества цифровой флюорографии в настоящее время очевидны (хранение, экономичность, возможность просмотра результата на мониторе аппарата, передача результата как по локальной сети, так и его распечатка при необходимости). Тем не менее, существующий до настоящего времени в рамках цифровой флюорографии метод «двойного чтения» является достаточно затратным для государства (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 июня 2020 г. № 560н «Об утверждении Правил проведения рентгенологических исследований»). «Пропуск патологии», связанный с человеческим фактором, до сих пор имеет место, что в лучшем случае приводит к несвоевременному выявлению туберкулеза.

Скрининг является рутинно повторяющимся исследованием с определенными требованиями к медицинскому заключению, где необходимость решения задач, повышения скорости выдачи заключения и снижения стоимости услуги побудила научную общественность к множественным проектам по тематике «цифровое зрение» и ИИ [10]. В последние годы созданы несколько продуктов на основе технологий ИИ для практического применения. Некоторые из них прошли клинические испытания, получили регистрационное удостоверение Росздравнадзора и официальный статус медицинского изделия [11].

Цель работы: оценить диагностическую эффективность и производительность ИИ-сервиса как СППВР в рамках рутинной клинической практики муниципальной больницы.

¹ Перечень поручений по итогам конференции «Путешествие в мир искусственного интеллекта» от 29 января 2023 г. № Пр-172. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/assignments/orders/70418> (25.11.2024).

² Платформа <https://mosmed.ai>. Эксперимент по использованию инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и дальнейшего применения в системе здравоохранения Москвы; официальный сайт. URL: <https://mosmed.ai/ai/> (25.11.2024).

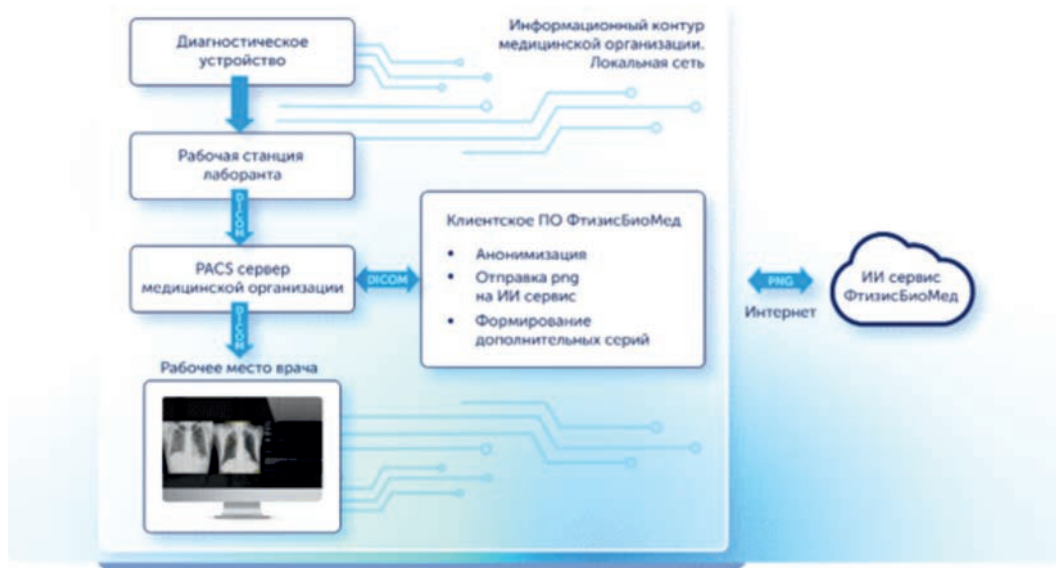


Рис. 1. Схема интеграции ИИ-сервиса «ФтизисБиоМед»
Fig. 1. Integration scheme of the AI-service "PhthisisBioMed"

Материал и методы

Исследование осуществлялось в рамках пилотного проекта, проводимого в течение 3 мес. (ноябрь 2023 г. – февраль 2024 г.) в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Самарская городская больница № 4» (далее ГБУЗ СО «СГБ № 4»). В больнице имеются два пульмонологических отделения на 150 коек, работающих в круглосуточном режиме экстренной пульмонологической помощи. Методом сплошной выборки в исследование включались все пациенты, проходящие обследование органов грудной клетки как при флюорографии в рамках диспансеризации населения, так и с жалобами респираторного характера, проходящие через поликлинику, приемный покой и при госпитализации в пульмонологическое отделение. Из анализа исключались исследования, не отвечающие стандартам, с неправильным положением пациента, низким качеством, а также те, в которых нецелевые части тела занимали значительную площадь. Всего было отобрано 2 345 исследований.

Для работы использовался ИИ-сервис «ФтизисБиоМед» (регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2022/17406 от 31 мая 2022 г.). Сервис представляет сложную многоблочную структуру, содержащую нейросетевые алгоритмы выявления патологических изменений на рентгенологических / флюорографических снимках [12]. В рамках пилотного проекта в информационную среду ГБУЗ СО «СГБ № 4» была интегрирована версия 3.3 ИИ-сервиса «ФтизисБиоМед». Основной работы интеллектуального блока ИИ-сервиса является сверточная нейронная сеть, обученная для детекции и локализации легочных патологий. Дополнительным элементом является многослойный нейросетевой классификатор, который выполнял функции распознавания классов патологий, детектированных и локализованных на изображениях.

После проведения рентгенографии пациента результат автоматически отправлялся на обработку в сервис

«ФтизисБиоМед» и одновременно врачу рентгенологического кабинета. Оценивалось время получения врачом больницы результатов обработки в секундах и совпадение результатов обработки сервисом «ФтизисБиоМед» с заключением врача (рис. 1). В случаях несовпадения результатов врача-рентгенолога и ИИ привлекался ведущий рентгенологическим отделением, врач-рентгенолог высшей категории. После завершения обработки всех рентгенограмм проводилась оценка специфичности и чувствительности решений ИИ-сервиса с построением ROC-кривой.

Результаты

Анализируемая выборка, которая включала 2 345 исследований органов грудной клетки, была получена из всех исследований, оцененных ИИ-сервисом за период с ноября 2023 г. по февраль 2024 г. Основной задачей на данном этапе была выдача бинарного заключения – «С патологией» / «Без патологии», которое формировалось СППВР автоматически, а врачом-рентгенологом по заключению в медицинской карте.

Методика испытаний заключалась в сравнении результатов обработки выборки (индекс-теста) ИИ-сервисом (рис. 2) и заключений врача в бинарной форме³.

Проведено сопоставление между бинарными заключениями («С патологией» / «Без патологии») врача и ИИ-сервиса. В соответствии с заключениями врача к классу «С патологией» отнесено 1 366, к классу «Без патологии» – 979 изображений.

Далее для выборки из 2 345 изображений получены оценки диагностической эффективности с использованием разных метрик (таблица). Отметим, что значения операционных характеристик различаются в зависимости от метода определения оптимального порога активации ИИ-сервиса. Для классификатора нейронной сети активацией называется выходное значение в интервале от 0 до 1, являющееся мерой вероятности принадлежности ана-

³ Морозов С.П., Владимировский А.В., Кляшторный В.Г., Кляшторный В.Г., Андрейченко А.Е., Кульберг Н.С. и др. Клинические испытания программного обеспечения на основе интеллектуальных технологий (лучевая диагностика). Методические рекомендации № 43. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». 2019;57:51. ISSN 2618-7124.



Рис. 2. Схема процесса анализа исследования (индекс-теста)
Fig. 2. Flow chart of the research analysis process

Таблица. Метрики диагностической эффективности сервиса (доверительный интервал: 95%)
Table. Diagnostic efficiency metrics of the service (confidence interval: 95%)

№	Наименование	Значение, полученное на выборке данных		
		Метод определения оптимального порога		
		индекс Юдена (YI)	Максимизации прогностической ценности отрицательного результата (max NPV)	Минимизации расстояния до точки (0;1) (min dist.)
1	Значение площади под ROC-кривой (AUC)	0,92 (0,91–0,93)		
2	Точность	0,87	0,81	0,87
3	Чувствительность	0,87	0,96	0,87
4	Специфичность	0,87	0,61	0,87
5	Удельный вес ложноотрицательных результатов	0,13	0,04	0,13
6	Удельный вес ложноположительных результатов	0,13	0,39	0,13
7	Оптимальный порог	0,63	0,14	0,63

лизируемого объекта к тому или иному классу. В данном случае эта величина отражает уверенность классификатора нейронной сети в том, что патологический признак присутствует на исследуемом изображении, в интервале от 1 (патология точно присутствует) до 0 (патологии точно нет). Для задач скрининга наиболее рационально выбирать тот из порогов, который приводит к наименьшей вероятности пропуска патологии, т. е. наибольшей чувствительности. Это означает, что для задач скрининга максимизация прогностической ценности отрицательного результата оптимальна для выбора порога, невзирая на небольшое снижение общей точности. Таким образом, для применения ИИ-сервиса «ФтизисБиоМед» при скрининге надо использовать порог 0,14, приводящий к чувствительности метода в 96% и специфичности в 61%.

Согласно принятой схеме интеграции ИИ-сервиса «ФтизисБиоМед» в рутинную клиническую практику, результаты работы СППВР предоставляются врачу в том же интерфейсе, в котором врач привычно описывает исследование. Это позволяет исключить дополнительные

операции для ознакомления с результатом ИИ. Время доставки результатов работы ИИ врачу определяется пропускной способностью интернет-канала и на практике составляет от 13 до 25 с для ГБУЗ СО «СГБ № 4» (рис. 3).

На основании полученных данных построена ROC-кривая, являющаяся интегральной характеристикой диагностической эффективности сервиса (рис. 4).

Согласно исследованию, проведенному сотрудниками Сеульского национального университета, площадь под ROC-кривой заключений квалифицированных специалистов-рентгенологов (area under curve, AUC) составляет 0,781–0,907 [13]. Данный показатель не превышает площадь под ROC-кривой (0,91–0,93), согласно результатам использования ИИ-сервиса «ФтизисБиоМед» на исследованной выборке изображений.

В рамках пилотного проекта выборочно оценивались конкретные случаи совпадений и расхождений заключений врачей и ИИ-сервиса. Поскольку ИИ-сервис способен выдавать заключения в виде оригинального изображения с разметкой контурами потенциально патологических об-

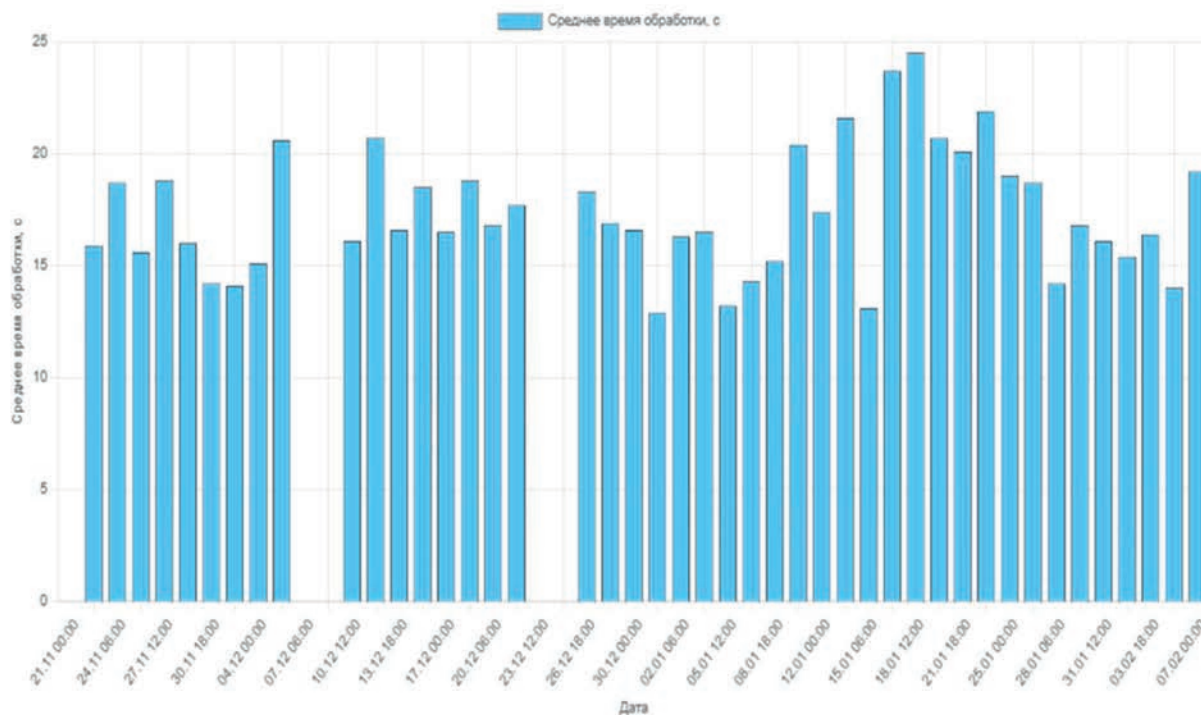


Рис. 3. Среднее время обработки исследований ИИ-сервисом по дням
Fig. 3. Average research processing time by the AI-service by day

ластей, для специалистов существовала возможность визуального подтверждения эффективности ИИ. В трех случаях заключений проводилась повторная оценка коллегиально двумя врачами экспертами.

На рисунке 5 представлены результаты рентгенографии случая 1 с описанием врача: «На рентгенограммах грудной клетки в прямой и боковой проекциях определяется: легкие без очаговых и инфильтративных изменений. Корни легких – структурные, не расширены, куполы диафрагмы ровные. Синусы свободные. Тень сердца расширена влево. Аорта склерозирована. Межреберные промежутки симметричны. Костных травматических изменений не выявлено». Заключение врача: «легкие без очаговых и инфильтративных изменений» отличается от заключения ИИ: «выделена зона, обозначенная как инфильтрация».

На рисунке 6 представлены результаты рентгенографии случая 2 с описанием врача: «На рентгенограммах грудной клетки в прямой и боковой проекциях определяется: в правом легком в средней и нижней долях участки инфильтрации легочной ткани. В левом легком усиление легочного рисунка в нижних отделах. Корни легких структурные, не расширены. Куполы диафрагмы ровные. Синусы свободные. тень сердца не расширена. Аорта не изменена. Межреберные промежутки симметричны. Костных травматических изменений не выявлено». Заключение врача: «правосторонняя полисегментарная пневмония». Заключение ИИ: «инфильтрация / консолидация». Данный случай представляет собой согласие в оценках врача и ИИ-сервиса.

На рисунке 7 представлены результаты рентгенографии случая 3 с описанием врача: «На рентгенограммах грудной клетки в прямой и боковой проекциях определяется: в правом легком в нижней доле участки инфильтрации легочной ткани. Корни легких структурные, не расширены. Купола диафрагмы ровные. Синусы свободные. Тень сердца не расширена. Аорта не изменена. Межре-

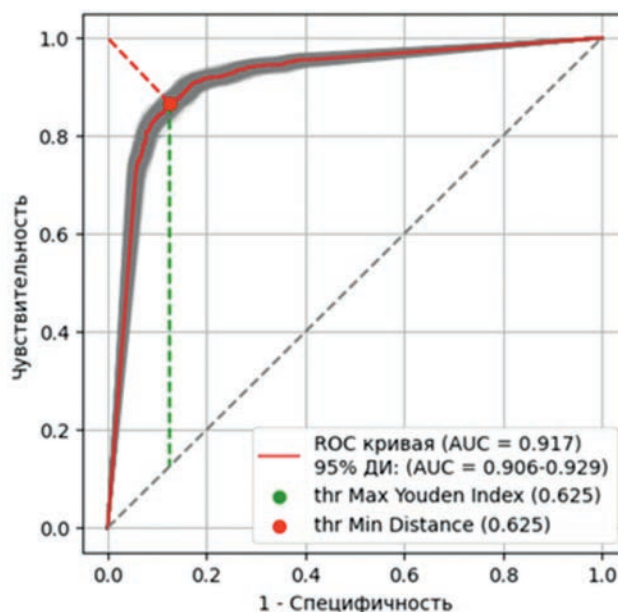


Рис. 4. ROC-кривая, построенная на основании обработки сервисом 2345 изображений
Fig. 4. ROC curve constructed based on the processing of a set of 2345 images by the AI-service

берные промежутки симметричны. Костных травматических изменений не выявлено». Заключение врача: «правосторонняя нижнедолевая пневмония». Заключение ИИ: норма. Данный случай демонстрирует разногласие в оценках врача и ИИ-сервиса и требует дополнительных клинических заключений. Три независимых врача дали заключение об отсутствии патологии в легких, таким образом, при независимой оценке случая тремя врачами принято заключение ИИ.

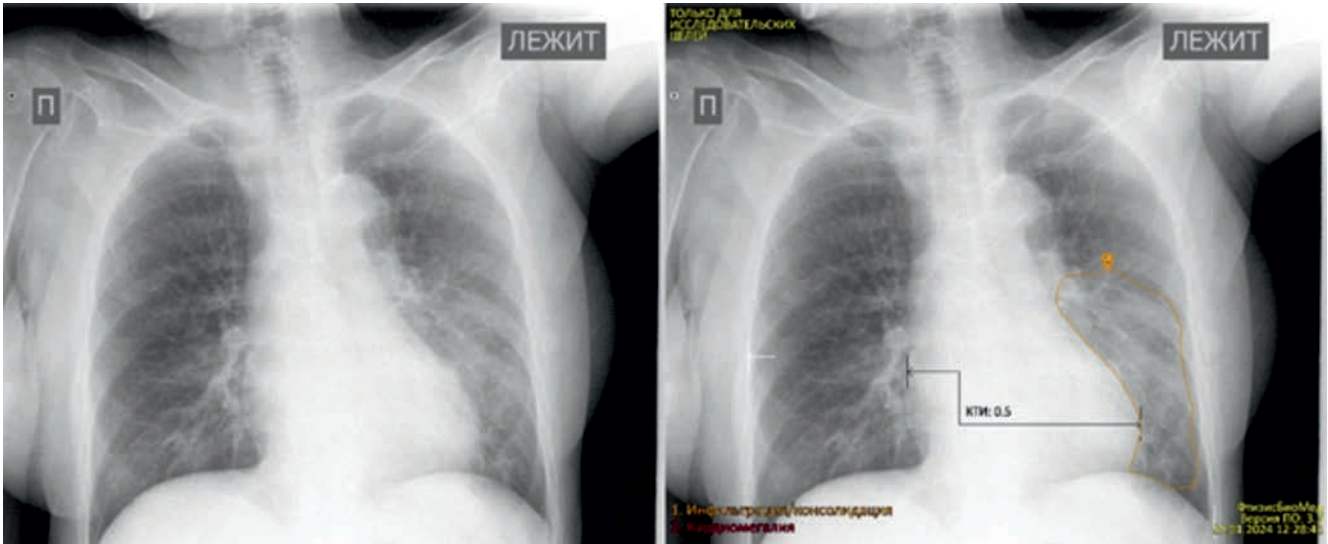


Рис. 5. Результаты рентгенографии случая 1
Fig. 5. Chest X-ray results of case 1

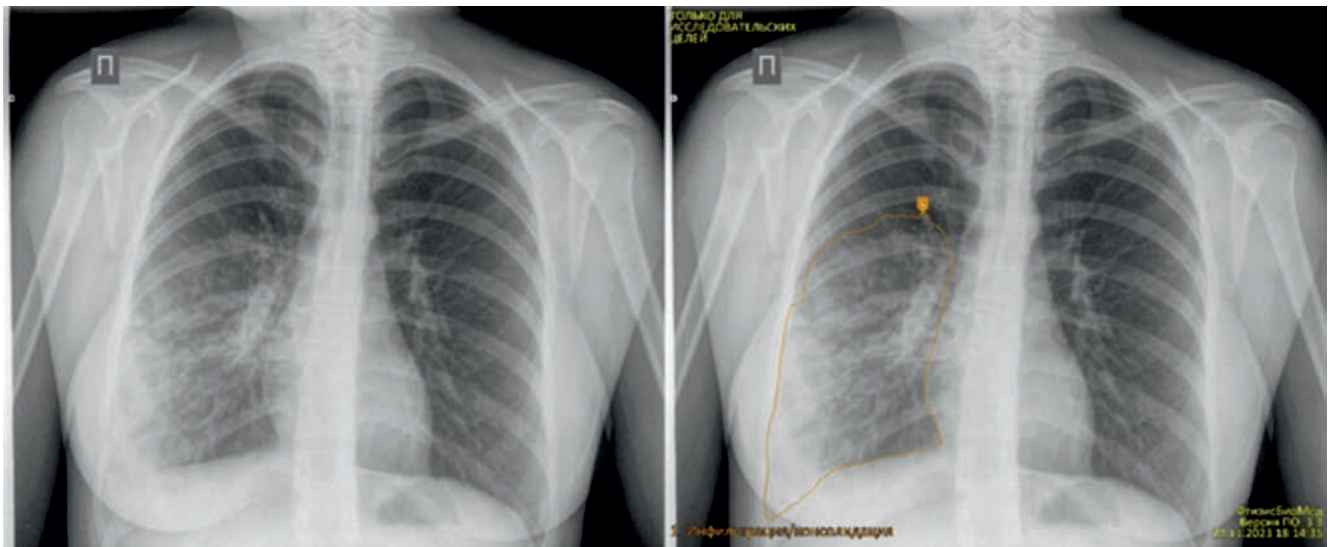


Рис. 6. Результаты рентгенографии случая 2
Fig. 6. Chest X-ray results of case 2



Рис. 7. Результаты рентгенографии случая 3
Fig. 7. Chest X-ray results of case 3

Обсуждение

Ограничениями данного исследования являются:

1. Исследование осуществлялось исключительно на снимках, полученных в СГБ № 4 в определенный период (ноябрь 2023 г. – февраль 2024 г.). Исследование популяции не проводилось, неизвестна степень репрезентативности исследованной выборки в отношении популяции г. Самары, Самарской области или Российской Федерации.

2. Референс-тестом для исследования диагностических метрик ИИ-сервиса были заключения врачей, непосредственно проводящих скрининг, переведенные в бинарный формат. Второе мнение относительно данных заключений не предоставлялось за исключением нескольких случаев, описанных в разделе «Результаты».

3. В качестве разметки выборки присутствовали только текстовые описания врачами, отсутствовали эталонные локализации патологических областей на изображениях, поэтому невозможно было получить численные значения метрик точности локализации.

В целом, по результатам пилотного проекта можно заключить, что сервис достиг показателей метрик точности, не уступающих врачу, выполняющему скрининговые исследования. Более того, в результате пересмотра части исследований независимые специалисты заключили, что в некоторых спорных случаях сервис позволяет дать более точное заключение, чем врач. Время анализа и доставки результатов обработки исследования ИИ-сервисом «ФтизисБиоМед» составляет менее 25 с, что дает возможность использовать его в качестве инструмента СППВР при скрининге.

Природа ошибок врача и ИИ при формировании мнения различна, при этом метрики сопоставимы. Таким образом, с одной стороны, ошибки ИИ зачастую очевидны для врача, а с другой стороны, ИИ-сервис может сфокуси-

ровать внимание врача на неочевидной патологической области, которая могла быть потенциально пропущена врачом. Объединение врача и ИИ в систему способно породить синергетический эффект. Данный эффект с высокой вероятностью позволит увеличить точность и скорость скрининга.

Заключение

Выявление патологических изменений на рентгенограммах пациентов с использованием ИИ-сервиса показало высокую диагностическую эффективность и возможность использования в рамках программ скрининга населения на заболевания легких. Диагностическая эффективность этого программного продукта сопоставима с результатами, представленными квалифицированными специалистами-рентгенологами, что делает его перспективным для широкого применения в лечебных учреждениях. Выбор оптимальной точки разделения для проведения скрининга целесообразно на основе метрики максимизации прогностической ценности отрицательного результата (максимизации чувствительности).

Таким образом, данное исследование показало, что СППВР на базе технологий ИИ позволяет снизить нагрузку на врача-рентгенолога и ускорить процесс получения медицинского заключения. Использование таких подходов расширяет возможности рентгенологов и способствует переходу на новый современный уровень работы, соответствующий стратегии развития науки и техники в мире.

Благодарности

Коллектив авторов выражает благодарность д-ру техн. наук В.И. Классену и канд. техн. наук М.Я. Натензону за полезные дискуссии и технические консультации.

Литература / References

1. Афанасьева Е.Н. Искусственный интеллект и «большие данные» в здравоохранении: области применения и гражданско-правовое регулирование. *Юридическая наука и практика*. 2020;16(3):40–49. Afanasyeva E. N. Artificial Intelligence and Big Data in Healthcare: Applications and Legal Regulation. *Juridical Science and Practice*. 2020;16(3):40–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.25205/2542-0410-2020-16-3-40-49>
2. Гольдина Т.А., Бурмистров В.А., Ефименко И.В., Хорошевский В.Ф. Искусственный интеллект в здравоохранении: real world data и patient voice – готовы ли мы к новым реалиям? *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2021;2(43):22–31. Goldina TA, Burmistrov VA, Efimenko IV, Khoroshevskiy V.F. Artificial Intelligence in Healthcare: Real World Data and Patient Voice – Are We Ready for New Realities? *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2021;43(2):22–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/med-tech20214302122>
3. Аликперова Н.В. Искусственный интеллект в здравоохранении: риски и возможности. *Здоровье мегаполиса*. 2023; 4(3):41–49. Alikperova N.V. Artificial intelligence in healthcare: risks and opportunities. *Health of the megapolis*. 2023;4(3):41–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.47619/2713-2617.zm.2023.v.4i3:41-49>
4. Melendez J. Sánchez C.I. Philipsen R.H., Maduskar P., Dawson R., Theron G. et al. An automated tuberculosis screening strategy combining X-ray-based computer-aided detection and clinical information. *Sci. Rep.* 2016;29(6):25265. <https://doi.org/10.1038/srep25265>
5. Rahman M.T., Codlin A.J., Rahman M.M., Nahar A., Reja M., Islam T. et al. An evaluation of automated chest radiography reading software for tuberculosis screening among public- and private-sector patients. *Eur. Respir. J.* 2017;49. <https://doi.org/10.1183/13993003.02159-2016>
6. Lakhani P., Sundaram B. Deep learning at chest radiography: automated classification of pulmonary tuberculosis by using convolutional neural networks. *Radiology*. 2017;284(2):574–582. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162326>
7. Jaeger S., Juarez-Espinosa O.H., Candemir S., Poostchi M., Yang F., Kim L. et al. Detecting drug-resistant tuberculosis in chest radiographs. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* 2018;13(12):1915–1925. <https://doi.org/10.1007/s11548-018-1857-9>
8. Vajda S., Karargyris A., Jaeger S., Santosh Kc., Candemir S., Xue Zh. et al. Feature selection for automatic tuberculosis screening in frontal chest radiographs. *J. Med. Syst.* 2018;42(8):146. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10916-018-0991-9>
9. Мирошниченко С.И., Коваленко Ю.Н., Чернецов В.Б. Замена флюорографии на скрининговую цифровую рентгенографию. *Полликлиника*. 2016;6:19–22. Miroshnichenko S.I., Kovalenko Yu.N., Chernetsov V.B. Replacing fluorography with screening digital radiography. *Polyclinic*. 2016;6:19–22. (In Russ.).
10. Арзамасов К.М., Семенов С.С., Кокина Д.Ю., Бобровская Т.М., Павлов Н.А., Кирпичев Ю.С. и др. Критерии применимости компьютерного зрения для профилактических исследований на примере рентгенографии и флюорографии органов грудной клетки. *Медицинская физика*. 2022;4(96):56. Arzamasov K.M., Semenov S.S., Kokina D.Yu., Bobrovskaya T.M., Pavlov N.A., Kirpichev Yu.S. et al. Criteria for the applicability of computer vision for preventive studies using the example of X-ray and fluoroscopy of the organs of the chest. *Medical physics*. 2022;4:96:56. (In Russ.). <https://doi.org/10.52775/1810-200X-2022-96-4-56-63>
11. Гусев А., Морозов С., Лебедев Г., Владимирский А., Зинченко В., Шарова Д. и др. Развитие искусственного интеллекта в здравоохранении в России. Справочная библиотека интеллектуальных систем. 2021:259–279. Gusev A., Morozov S., Lebedev G., Vladimirsky A., Zinchenko V., Sharova D., et al. The development of artificial intelligence in healthcare in Russia. The reference library of intelligent systems. 2021:259–279. (In Russ.).
12. Гогоберидзе Ю.Т., Классен В.И., Натензон М.Я., Просвиркин И.А., Владимирский А.В., Шарова Д.Е. и др. Искусственный медицинский

интеллект «ФтизисБиоМед». Программа автоматизированного анализа цифровых рентгенограмм органов грудной клетки/флюорограмм. *СТМ*. 2023;15:5.
Gogoberidze Y.T., Klassen V.I., Prosvirkin I.A., Vladzimirsky A.V., Sharova D.E., et al. PhthisisBioMed artificial medical intelligence: software for automated analysis of digital chest x-ray/fluoro-

grams. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2023;15(4):5. (In Russ.). <https://doi.org/10.17691/stm2023.15.4.01>
13. Hwang E.J., Park S., Jin K., Kim J.I., Choi S.Y., Lee J.H. et al. Development and validation of a deep learning-based automated detection algorithm for major thoracic diseases on chest radiographs. *JAMA Netw. Open*. 2019;2(3):191095. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.1095>

Информация о вкладе авторов

Бородулина Е.А., Гогоберидзе Ю.Т. – формирование плана работы, редактирование статьи.

Просвиркин И.А., Бородулин Б.Б. – сбор и обработка материала, написание текста статьи.

Вдоушкина Е.С., Поваляева Л.В., Жилинская К.В., Поваляев Е.И., – написание статьи, обзор литературы, подготовка и редактирование текста.

Карась С.И. – подготовка и редактирование текста.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Бородулина Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор, ведущий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-3063-1538>.

E-mail: borodulinbe@yandex.ru.

Гогоберидзе Юрий Тенгизович, старший инженер-разработчик, ООО «ФтизисБиоМед», Чистополь, Россия, <http://orcid.org/0009-0001-4879-1521>.

E-mail: gut@vector.ru.

Просвиркин Илья Александрович, канд. техн. наук, ИТ-директор ООО «ФтизисБиоМед», Чистополь, Россия, <http://orcid.org/0009-0008-2391-3714>.

E-mail: pia@vector.ru.

Бородулин Борис Борисович, канд. техн. наук, инженер-программист, центр дистанционных образовательных технологий, ИПО, СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-8847-9831>.

E-mail: borodulinbb@gmail.com.

Вдоушкина Елизавета Сергеевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-0039-6829>.

E-mail: chumanovaliza@mail.ru.

Поваляева Людмила Викторовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-2546-1837>.

E-mail: povalyaevalv8@rambler.ru.

Жилинская Кристина Васильевна, ординатор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-4209-3025>.

E-mail: kristizhilinskay@gmail.com.

Поваляев Егор Игоревич, студент 6-го курса, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия, <https://orcid.org/0009-0004-1259-3269>.

E-mail: egor_63_crazy@mail.ru.

Карась Сергей Иосифович, д-р мед. наук, доцент, специалист отдела координации научной и образовательной деятельности, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>.

E-mail: ksi@cardio-tomsk.ru.

 **Бородулина Елена Александровна**,
e-mail: borodulinbe@yandex.ru.

Information on author contributions

Borodulina E.A., Gogoberidze Yu.T. – a work plan formation, editing an article.

Prosvirkin I.A., Borodulin B.B. – material collecting and processing, writing an article.

Vdoushkina E.S., Povalyaeva L.V., Zhilinskaya K.V., Povalyaev E.I. – writing an article, literature review, preparing and editing the text.

Karas S.I. – preparing and editing the text.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Information about the authors

Elena A. Borodulina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, SAMSU, Samara, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-3063-1538>.

E-mail: borodulinbe@yandex.ru.

Yuri T. Gogoberidze, Senior Development Engineer, FtisBioMed LLC, Republic of Tatarstan, Chistopol, Russia, <http://orcid.org/0009-0001-4879-1521>.

E-mail: gut@vector.ru.

Ilya A. Prosvirkin, Cand. Sci. (Techn.), IT Director of FtisBioMed LLC, Republic of Tatarstan, Chistopol, Russia, <http://orcid.org/0009-0008-2391-3714>.

E-mail: pia@vector.ru.

Boris B. Borodulin, Cand. Sci. (Techn.), Software Engineer, Center for Distance Educational Technologies of the Institute of Postgraduate Education, SAMSU, Samara, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-8847-9831>.

E-mail: borodulinbb@gmail.com.

Elizaveta S. Vdoushkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, SAMSU, Samara, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-0039-6829>.

E-mail: chumanovaliza@mail.ru.

Ludmila V. Povalyaeva, Associate Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, SAMSU, Samara, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-2546-1837>.

E-mail: povalyaevalv8@rambler.ru.

Kristina V. Zhilinskaya, Medical Resident, Department of Phthisiology and Pulmonology, SAMSU, Samara, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-4209-3025>.

E-mail: kristizhilinskay@gmail.com.

Egor I. Povalyaev, 6th-year Student, Private Institution of Higher Education Medical University "Reaviz", Samara, Russia, <https://orcid.org/0009-0004-1259-3269>.

E-mail: egor_63_crazy@mail.ru.

Sergey I. Karas, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Specialist of Department for Research and Training Coordination, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>.

E-mail: ksi@cardio-tomsk.ru.

 **Elena A. Borodulina**, e-mail: borodulinbe@yandex.ru.

Поступила 16.09.2024;
рецензия получена 20.11.2024;
принята к публикации 04.12.2024.

Received 16.09.2024;
review received 20.11.2024;
accepted for publication 04.12.2024

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-218-225>
УДК 616.379-008.64:617.721.6:004.932.2

Исследование изображений в открытых датасетах глазного дна при диабетической ретинопатии, предназначенных для обучения нейросетевых алгоритмов

А.И. Бурсов^{1,2}, Д.М. Сафонова³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт системного программирования имени В.П. Иванникова Российской академии наук (ИСП РАН), 109004, Москва, ул. Александра Солженицына, 25

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы (РУДН), 117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 7

³ Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова (НИИГБ им. М.М. Краснова), 119435, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо 11А, Б

Аннотация

Сахарный диабет – распространенное инвалидизирующее заболевание, которое без надлежащего лечения приводит к ухудшению зрения и слепоте. В данной статье представлены результаты анализа дубликатов и модифицированных изображений в открытых датасетах (наборы данных, которые можно свободно скачать в сети Интернет), содержащих снимки глазного дна с проявлениями диабетической ретинопатии.

Цель: определение качества и пригодности открытых датасетов, доступных по запросу «диабетическая ретинопатия» («diabetic retinopathy») на платформе Kaggle.com, для использования в обучении моделей машинного обучения.

Материал и методы. Было проанализировано более 100 открытых источников данных с суммарным количеством изображений глазного дна с диабетической ретинопатией, составившим почти 2 млн. Исследование изображений проводилось в несколько этапов: сначала датасеты скачивались, имя и уникальная хеш-сумма каждого изображения по алгоритму SHA-3 сохранялись в специально созданную базу данных, затем считались повторные вхождения хеш-сумм внутри базы данных в разных наборах, производился поиск модифицированных имен файлов.

Результаты. Исследование показало, что дубликаты изображений достаточно распространены, максимальное количество повторений в разных датасетах достигало 14. Было выявлено, что 56% всех изображений повторяются хотя бы дважды в разных наборах данных. Также была проведена работа по поиску модифицированных изображений, то есть изображений с измененным размером. В ходе анализа было обнаружено 9 наборов данных с такими изображениями, что составляет 24% от общего числа изображений в базе.

Заключение. Полученные результаты могут быть использованы для оптимизации процесса обучения и улучшения качества работы алгоритмов компьютерного зрения в офтальмологии. Также они указывают на необходимость разработки мер по предотвращению дублирования и модификации изображений в наборах данных, чтобы обеспечить их высокое качество и надежность результатов обучения нейросетевых моделей, так как создание датасетов без стандартизации и верификации не приведет к улучшению результатов машинного обучения.

Ключевые слова:	сахарный диабет; диабетическая ретинопатия; датасеты; изображения глазного дна; машинное обучение; качество данных; офтальмология.
Ресурсное обеспечение:	в исследовании использованы ресурсы платформы Kaggle.com. (открытые датасеты, доступные по запросу «диабетическая ретинопатия», «diabetic retinopathy»), база данных SQLite, Python 3.12.7.
Финансирование:	внешних источников финансирования не было.
Для цитирования:	Бурсов А.И., Сафонова Д.М. Исследование изображений в открытых датасетах глазного дна при диабетической ретинопатии, предназначенных для обучения нейросетевых алгоритмов. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(1):218–225. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-218-225 .

✉ Бурсов Андрей Игоревич, e-mail: bursov@ispras.ru.

Study of images in open datasets of the ocular fundus in diabetic retinopathy designed for training neural network algorithms

Andrey I. Bursov^{1, 2}, Daria M. Safonova³

¹ Ivannikov Institute for System Programming of the Russian Academy of Sciences (ISP RAS), 25, Aleksandr Solzhenitsyn str., Moscow, 109004, Russian Federation

² Patrice Lumumba Peoples Friendship University of Russia (RUDN), 7, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation

³ M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases (Krasnov Research Institute of Eye Diseases) 11A, B, Rossolimo str., Moscow, 119435, Russian Federation

Abstract

Diabetes mellitus is a common disabling disease that, without proper treatment, leads to visual impairment and blindness. This paper presents the analysis of duplicate and modified images in open datasets (datasets that can be freely downloaded on the Internet) containing ocular fundus images with manifestations of diabetic retinopathy.

Aim: To determine the quality and suitability of open datasets available for the query "diabetic retinopathy" on the Kaggle.com platform for use in training machine learning models.

Material and Methods. More than 100 open data sources were analyzed with the total number of ocular fundus images with diabetic retinopathy amounting to almost 2 million. The images were examined by analyzing the hash sums of the files obtained with the SHA-3 algorithm and comparing the file names between the original and resized images.

Results. The study showed that duplicate images were quite common, with a maximum of up to 14 repetitions in different datasets. It was found that 56% of all images are repeated at least twice in different datasets. Authors also searched for modified images, i.e., resized images. The analysis found 9 datasets with such images, which is 24% of the total number of images in the database.

Conclusion. The authors of the article note that the obtained results can be used to optimize the training process and improve the quality of computer vision algorithms in ophthalmology. They also point out the need to develop measures to prevent duplication and modification of images in datasets to ensure their high quality and reliability of neural network model training results, as the creation of datasets without standardization and verification will not lead to improved machine learning results.

Keywords:	diabetes mellitus; diabetic retinopathy; datasets; ocular fundus images; machine learning; data quality; ophthalmology.
Resource support:	the study utilized the resources of the Kaggle.com platform. (open datasets available on request 'diabetic retinopathy'), SQLite database, Python 3.12.7.
Funding:	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
For citation:	Bursov A.I., Safonova D.M. Study of images in open datasets of the ocular fundus in diabetic retinopathy designed for training neural network algorithms. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(1): 218–225. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-218-225 .

Введение

Сахарный диабет – заболевание, которым страдают более 537 млн человек по всему миру. Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2045 г. это количество вырастет до 783 млн [1]. Офтальмологическим проявлением сахарного диабета является диабетическая ретинопатия, которая без наблюдения и своевременного лечения приводит к ухудшению зрения и слепоте. Развитие технологий искусственного интеллекта (ИИ) в медицине, в частности в офтальмологии, позволило проводить масштабные исследования по анализу снимков глазного дна при диабете [2]. Их задачей является автоматическое выявление проявлений сахарного диабета на сетчатке, что в перспективе может быть использовано в скрининговых обследованиях [3]. Ранее

выявление патологии играет ключевую роль в охране здоровья. Идентификация заболевания на ранних этапах не только позволяет начать лечение вовремя, но и облегчает процесс восстановления организма. Именно поэтому регулярные медицинские обследования и скрининги имеют большое значение для поддержания здоровья.

Разработка решений с использованием машинного обучения, направленных на определение начальных стадий заболевания, дает возможность более эффективно проводить профилактические мероприятия. Использование специализированного программного обеспечения, направленного на задачи профилактики, позволяет разгрузить врачебное звено медицинской организации, делегируя задачи получения изображений глазного дна младшему и среднему медицинскому персоналу.

Такой комбинированный подход акцентирует внимание на значимости раннего выявления патологии для благополучия пациентов и эффективного управления общественным здоровьем.

В ряде проводимых исследований рассматриваются концепции применения мобильных решений и телемедицины для решения вопросов ранней диагностики диабетической ретинопатии [4, 5]. Телемедицина и ИИ открывают широкие возможности для повышения эффективности принятия решений в сфере медицинского обслуживания, расширения доступа пациентов и повышения экономической эффективности применения современных технологий в медицине и здравоохранении, тем самым являясь мощным инструментом для повышения эффективности и доступности медицинской помощи, что особенно важно в условиях растущего числа пациентов и ограниченности ресурсов [6].

В процессе разработки прикладного программного обеспечения с элементами машинного обучения необходимо активно работать над созданием качественных и открытых (доступных для свободного скачивания в сети Интернет) наборов данных (датасетов). В случае с диабетической ретинопатией наборы данных представляют собой изображения, в случае с другой офтальмопатологией – результаты томографии в виде DICOM, текстовые и табличные данные.

Датасеты исследований при диабетической ретинопатии должны содержать не только разнообразные изображения глазного дна с признаками сахарного диабета, но и изображения другой офтальмопатологии и нормы. Это критически важно для обучения нейросетевых алгоритмов и для последующей качественной автоматической диагностики заболеваний глаз у пациентов. Также нужно учитывать, что для конкретных патологий целесообразно готовить таргетные датасеты, предназначенные для задач сегментации, чтобы получать более точные результаты [7]. Нужно учитывать и характеристики самих файлов изображений, входящих в состав датасета. В зарубежных исследованиях, касающихся машинного обучения в офтальмологии, показано, что анализ цветных изображений дает лучшие результаты по сравнению с черно-белыми изображениями [8]. Это же касается и высокодетализированных изображений по сравнению с изображениями небольшого размера [9].

Поддержание этих датасетов актуальными и разнообразными является долгим и трудоемким процессом. Необходимо учитывать разные приборы для фоторегистрации глазного дна, возраст пациентов, различные стадии развития заболевания, соблюдение стандартов проводимых исследований и диагностики, а также другие факторы, влияющие на качество получаемых изображений глазного дна.

Такие датасеты должны быть не только стандартизованы (собираться по общим протоколам среди клиницистов и разработчиков), но и верифицированы (отсмотрены высококвалифицированными врачами-офтальмологами), чтобы исключить попадание в обучающие наборы низкокачественных данных, так как это напрямую влияет на результат и существенно его снижает.

Важно отметить, что стандартизация получения данных должна быть использована не только в одной конкретной организации, но и везде, где собираются данные для обучения нейросетевых моделей. Верификацию данных желательно проводить силами двух и более экс-

пертов из разных клинических школ, чтобы исключить человеческий фактор или влияние на результаты верификации принадлежности эксперта к конкретной клинической школе.

Для верификации данных используются специализированные программы, способные проводить аннотацию разнообразных форматов данных, включая медицинские. Они позволяют оценить согласие и различия между отчётами экспертов и создать итоговый набор данных для дальнейшего обучения моделей машинного обучения. Аннотирование, или разметка, представляет собой перевод медицинских знаний и опыта экспертов в унифицированный машиночитаемый формат.

Процесс разметки данных играет важную роль, так как он определяет качество обучения моделей машинного обучения. Набор данных, на котором обучаются алгоритмы, должен быть размечен высококвалифицированными специалистами, имеющими глубокое понимание медицинских аспектов и деталей и опыт работы по специальности от 3 до 5 лет. Только с помощью правильной и точной разметки модели смогут обучиться обнаруживать признаки заболеваний с высокой точностью и делать информированные выводы.

Важно отметить, что процесс разметки данных требует не только компетентности в области медицины, но и понимания технических аспектов. Размеченные данные должны быть структурированы таким образом, чтобы алгоритмы машинного обучения могли правильно интерпретировать информацию и извлекать необходимые признаки для анализа.

Таким образом, профессиональная разметка данных является неотъемлемой частью процесса подготовки датасетов для задач машинного обучения в медицинской сфере. Точность и надежность разметки существенно влияют на способность моделей классифицировать и анализировать данные. Именно поэтому важно доверять этот процесс опытным специалистам, чтобы результаты обучения моделей были максимально эффективными и точными.

Цель работы: провести анализ открытых датасетов, доступных по запросу «диабетическая ретинопатия» на платформе Kaggle.com, с целью определения качества и пригодности для использования в обучении моделей машинного обучения.

Изучение доступных датасетов дало возможность выявить их структуру, количество изображений, признаки и другие важные характеристики, которые определяют их пригодность для использования в машинном обучении. Оценка данных на предмет достоверности, полноты и актуальности позволяет сделать выводы о том, насколько эти датасеты соответствуют целям и задачам исследования.

Материал и методы

Для анализа использовались датасеты с открытого ресурса Kaggle.com, где хранятся открытые данные для исследователей, в том числе в медицине, в частности в офтальмологии. Всего по запросу «диабетическая ретинопатия» («diabetic retinopathy») было выявлено более 170 наборов данных общим объемом ~2 млн изображений.

Датасеты представляли из себя zip-архивы, в которых располагалась техническая информация и информация об аннотировании в текстовых файлах и таблицах, а так-

же изображения, расположенные в одной или нескольких папках. Имена папок показывали название и / или стадию конечного заболевания. Изображения были представлены в виде JPEG или PNG-файлов различного размера. Размер файлов и итоговое разрешение изображения определяются настройками соответствующего офтальмологического прибора для съемки глазного дна (фундус-камеры).

Из исследования исключались датасеты, содержащие менее 50 изображений, так как такие наборы нецелесообразны с точки зрения анализа данных – на них крайне сложно получить качественные и стабильные результаты

при обучении нейросетевых моделей. Всего было проанализировано 108 наборов данных, включающих 1 931 135 изображений. Датасеты анализировались в период с сентября 2021 по октябрь 2023 гг.

Полный список проанализированных датасетов представлен в таблице. Он содержит информацию о названии датасета, URL-адресе и количестве изображений, входящих в набор данных, включая модификации и повторяющиеся файлы.

Из-за внушительных объемов датасетов (более 550 Гб) и невозможности одновременного хранения всех входящих в них изображений для анализа было решено

Таблица. Список проанализированных датасетов

Table. List of analyzed datasets

№	Название датасета	Актуальный URL	Кол-во изображений
1	Resized 2015 & 2019 Diabetic Retinopathy Detection	https://www.kaggle.com/c7934597/resized-2015-2019-diabetic-retinopathy-detection	94023
2	Resized 2015 & 2019 Blindness Detection Images	https://www.kaggle.com/benjaminwarner/resized-2015-2019-blindness-detection-images?select=resized+train+19	94022
3	diabetic retinopathy resized_train_15_19_DG	https://www.kaggle.com/gami4388/diabetic-retinopathy-resized-train-15-19-dg	92751
4	retinopathy_btgraham300	https://www.kaggle.com/willarevalo/retinopathy-btgraham300	88705
5	Diabetic Retinopathy Blindness Detection c_data	https://www.kaggle.com/makrovh/diabetic-retinopathy-blindness-detection-c-data	88704
6	Diabetic_Retinopathy_cropped	https://www.kaggle.com/datasets/kontheeboonmeeprakob/diabetic-retinopathy-cropped	88694
7	Diabetic Retinopathy_contrast	https://www.kaggle.com/datasets/kontheeboonmeeprakob/diabetic-retinopathy-contrast	88694
8	Diabetic Retinopathy Detection Resized	https://www.kaggle.com/gzuidhof/diabetic-retinopathy-detection-resized	88694
9	Diabetic Retinopathy_enhance	https://www.kaggle.com/datasets/kontheeboonmeeprakob/diabetic-retinopathy-enhance	88693
10	Diabetic Retinopathy Classified	https://www.kaggle.com/dola1507108/diabetic-retinopathy-classified	70236
11	Diabetic Retinopathy (resized)	https://www.kaggle.com/tanlikesmath/diabetic-retinopathy-resized	70236
12	Diabetic Retinopathy Detection Processed	https://www.kaggle.com/datasets/alisal/en/diabetic-retinopathy-detection-processed	51373
13	Diabetic_Retinopathy_Balanced	https://www.kaggle.com/kushagratanon12/diabetic-retinopathy-balanced	49703
14	DiabeticRetinopathy-Train-Validation	https://www.kaggle.com/dantealonso/diabeticretinopathytrainvalidation	37256
15	Diabetic Retinopathy Organized	https://www.kaggle.com/dola1507108/diabetic-retinopathy-organized	35128
16	retinopathy_train_2015	https://www.kaggle.com/donkeys/retinopathy-train-2015	35127
17	EyePACS2015 train data preprocessed	https://www.kaggle.com/smokyjp/eyepacs2015-train-data-preprocessed	35127
18	Diabetic_Retinopathy_224_by_224_Images	https://www.kaggle.com/balnyaupane/diabetic-retinopathy-224-by-224-images	35127
19	Diabetic Retinopathy 224x224 (2019 Data)	https://www.kaggle.com/sovirath/diabetic-retinopathy-224x224-2019-data	35127
20	Diabetic retinopathy (size 28*28)	https://www.kaggle.com/tahiriamine/diabetic-retinopathy-size-2828	35126
21	Diabetic Retinopathy Arranged	https://www.kaggle.com/amanneo/diabetic-retinopathy-resized-arranged	35126
22	Diabetes Retinopathy	https://www.kaggle.com/datasets/prasannaajeetojha/diabetes-retinopathy	35126
23	Diabetic_Retinopathy_2015_en	https://www.kaggle.com/wok4711/diabetic-retinopathy-2015-en	35108
24	Diabetic Retinopathy Unzipped	https://www.kaggle.com/saipavansaketh/diabetic-retinopathy-unzipped	34883
25	dr15_test	https://www.kaggle.com/nawa393/dr15_test	34044
26	Diabetic retinopathy-ResNet	https://www.kaggle.com/datasets/roaalahmadi/diabetic-retinopathy-resnet	29732
27	fundus images for diabetic retinopathy	https://www.kaggle.com/datasets/vuppalaadithyasairam/fundus-images-for-diabetic-retinopathy	26162
28	Diabetic Retinopathy Detection	https://www.kaggle.com/c/diabetic-retinopathy-detection/	20383
29	Diabetic_Retinopathy	https://www.kaggle.com/mostaafaetalawy/diabetic-retinopathy	20361
30	SMDG (A Standardized Fundus Glaucoma Dataset)	https://www.kaggle.com/datasets/deathtrouper/multichannel-glaucoma-benchmark-dataset	19045
31	Retinopathy_15_1	https://www.kaggle.com/raghaw/retinopathy-15-1	17564
32	Retinopathy_15_2	https://www.kaggle.com/raghaw/retinopathy-15-2	17563
33	diabetic-retinopathy-16k-300	https://www.kaggle.com/kirollosawad/diabeticretinopathy16k300	15876
34	DDR_grading	https://www.kaggle.com/yin1933/idriddiseasegrading	15512
35	Diabetic Retinopathy Preprocessed Dataset	https://www.kaggle.com/datasets/sachinkumar413/diabetic-retinopathy-preprocessed-dataset	13970
36	Diabetic_Retinopathy_dataset	https://www.kaggle.com/mostaafaetalawy/diabetic-retinopathy-dataset	12844
37	data1234	https://www.kaggle.com/datasets/rohaidahmedmirza/data1234	12424

Продолжение таблицы.
Continuation of the table.

№	Название датасета	Актуальный URL	Кол-во изображений
38	Aptos_Eyepacs_Gaussian_2.2K_class_balanced	https://www.kaggle.com/datasets/mdnuhoualalamkiam/diabetic-retinopathy	10872
39	Diabetic Retinopathy	https://www.kaggle.com/datasets/anvinidhi/diabetic-retinopathy	10869
40	Diabetic_retinopathy_modified	https://www.kaggle.com/tahmina011/diabetic-retinopathy-modified	10065
41	Diabetic Retinopathy Small	https://www.kaggle.com/makjn10/diabetic-retinopathy-small	10024
42	diabetic_retinopathy_modified2	https://www.kaggle.com/tahmina011/diabetic-retinopathy-modified2	10012
43	APTOS2019 - 10K Augmented Images	https://www.kaggle.com/aitude/aptos-augmented-images	9869
44	APTOS 2015&2019 Preprocessed	https://www.kaggle.com/alinusik/aptos-20152019-preprocessed	9617
45	ODIR-5K	https://www.kaggle.com/andrewmvd/ocular-disease-recognition-odir5k	8001
46	Retinopathy Disease Grading	https://www.kaggle.com/datasets/keiraaideen/retinopathy-disease-grading	7506
47	diabetic retinopathy	https://www.kaggle.com/rutujachaudhari/diabetic-retinopathy	7494
48	Derbi_Hackathon_Retinal_Fundus_Image_Dataset	https://www.kaggle.com/nikkich9/derbi-hackathon-retinal-fundus-image-dataset	5670
49	Diabetic_Retinopathy_2019_en	https://www.kaggle.com/wok4711/diabetic-retinopathy-2019-en	5436
50	APTOS Preprocessed	https://www.kaggle.com/datasets/firaszaier/aptosprocessed	5319
51	UpsampledIDRIDdataset	https://www.kaggle.com/datasets/mohammadkashif20/upsampledidriddataset	5235
52	preprocessed_eye_diseases_fundus_images	https://www.kaggle.com/datasets/gunavenkatdoddi/preprocessed-eye-diseases-fundus-images	4217
53	eye_diseases_classification	https://www.kaggle.com/datasets/gunavenkatdoddi/eye-diseases-classification	4215
54	Diabetic Retinopathy 4k categorized	https://www.kaggle.com/kirollosawad/diabetic-retinopathy-4k-categorized	4127
55	[diabetic retinopathy] Detection	https://www.kaggle.com/datasets/gauravduttakiit/diabetic-retinopathy-detection	3784
56	Diabetic Retinopathy 2015 Compressed	https://www.kaggle.com/datasets/kaggleldrdataset/diabetic-retinopathy-2015-compressed	3705
57	APTOS-2019 dataset	https://www.kaggle.com/datasets/mariaherrerot/aptos2019	3537
58	Diabetic Retinopathy Classification	https://www.kaggle.com/datasets/gauravduttakiit/diabetic-retinopathy-classification	3536
59	diabetic-retinopathy-224x224-2019	https://www.kaggle.com/datasets/panchani603/diabetic-retinopathy-224x224-2019	3535
60	Diabetic Retinopathy 224x224	https://www.kaggle.com/praveenrajn/diabetic-retinopathy-224x224	3535
61	Diabetic Retinopathy 2015 Data Colored Resized	https://www.kaggle.com/sovirath/diabetic-retinopathy-2015-data-colored-resized	3535
62	Gaussian_Filtered_Diabetic_Retinopathy	https://www.kaggle.com/balnyaupane/gaussian-filtered-diabetic-retinopathy	3534
63	Diabetic Retinopathy Level Detection	https://www.kaggle.com/arbethi/diabetic-retinopathy-level-detection	3534
64	Diabetic Retinopathy Detection Test Dataset 2015	https://www.kaggle.com/datasets/kaggleldrdataset/diabetic-retinopathy-detection-test-dataset-2015	3534
65	Diabetic Retinopathy Detection 2015 Competition	https://www.kaggle.com/datasets/kaggleldrdataset/diabetic-retinopathy-detection-2015-competition	3534
66	Diabetes_retinopathy_1	https://www.kaggle.com/datasets/c4rn4ge/diabetes-retinopathy-1	3534
67	Diabetes_retinopathy	https://www.kaggle.com/datasets/c4rn4ge/diabetes-retinopathy	3534
68	Diabetes Retinopathy-G	https://www.kaggle.com/datasets/prasannajeetojha/diabetes-retinopathy-g	3534
69	Diabetes Retinopathy G2	https://www.kaggle.com/datasets/prasannajeetojha/diabetes-retinopathy-g2	3534
70	Retinopathy Classification	https://www.kaggle.com/datasets/gauravduttakiit/retinopathy-classification	3533
71	APTOS2019 Diabetic Retinopathy Oversampled 256x256	https://www.kaggle.com/mohammadasimbluemoon/aptos2019-diabetic-retinopathy-oversampled-256x256	2932
72	diabetic	https://www.kaggle.com/muhamedahmed/diabetic	2770
73	Diabetic	https://www.kaggle.com/datasets/aqkhan789/diabetic	2746
74	Diabetic Retinopathy Dataset	https://www.kaggle.com/datasets/sachiinkumar413/diabetic-retinopathy-dataset	2645
75	Retinopathy resized	https://www.kaggle.com/abderrahimdkaki/retinopathy-resized	2472
76	Diabetic Retinopathy Detection	https://www.kaggle.com/ahmedghazal54/diabetic-retinopathy-detection	2112
77	DR_2000	https://www.kaggle.com/zhizhid/dr-2000	2000
78	Small_Diabetic_Retinopathy_Dataset	https://www.kaggle.com/balnyaupane/small-diabetic-retinopathy-dataset	1789
79	Dataset_Retinopathy_Reduce	https://www.kaggle.com/amosorio/dataset-retinopathy-reduce	1761
80	Retinopathy	https://www.kaggle.com/dotodotodoto/retinopathy	1742
81	Messidor-2	https://www.kaggle.com/datasets/mariaherrerot/messidor2preprocess	1741
82	retinopathy_color_299	https://www.kaggle.com/estebaning72/retinopathy-color-299	1604
83	retinopathy_color_224	https://www.kaggle.com/estebaning72/retinopathy-color-224	1604
84	original_retinopathy_224	https://www.kaggle.com/estebaning72/original-retinopathy-224	1604
85	original_retinopathy	https://www.kaggle.com/estebaning72/original-retinopathy	1604
86	retinopathy_color	https://www.kaggle.com/estebaning72/retinopathy-color	1580
87	DiabeticRetinopathy_Messidor_EyePac_PreProcessed	https://www.kaggle.com/mohammadasimbluemoon/diabeticretinopathy-messidor-eyepac-preprocessed	1564
88	messidordata	https://www.kaggle.com/kumapo/messidordata	1188
89	The SUSTech-SYSU dataset	https://www.kaggle.com/datasets/mariaherrerot/the-sustechsysu-dataset	1152

Окончание таблицы.

End of the table.

№	Название датасета	Актуальный URL	Кол-во изображений
90	Indian_Retina_Classification	https://www.kaggle.com/dineswarreddy/indian-retina-classification	1024
91	fundusimage1000	https://www.kaggle.com/linchundan/fundusimage1000	996
92	_ IDRID	https://www.kaggle.com/datasets/fitsumm/idrid	960
93	INDIAN DIABETIC RETINOPATHY IMAGE DATASET	https://www.kaggle.com/aaryapatel98/indian-diabetic-retinopathy-image-dataset	957
94	Mixed_dataset	https://www.kaggle.com/datasets/anushkahedao/mixed-dataset	810
95	RDRID_DATASET	https://www.kaggle.com/datasets/mirajhossainshawon/rdrd-dataset	671
96	IDRID_Gilbert	https://www.kaggle.com/datasets/gilbertmuchi/iidrid-gilbert	516
97	my fundus	https://www.kaggle.com/datasets/ravishu5/my-fundus	514
98	RetinopathyDiseaseGrading	https://www.kaggle.com/datasets/keiraaideen/diseasegrading	514
99	IDRID_dataset	https://www.kaggle.com/datasets/midhula/iidrid-dataset	514
100	IDRID (MIA PROJECT)	https://www.kaggle.com/datasets/jesusdiazpereira/indian-diabetic-retinopathy-image-dataset-idrid	514
101	INDIAN DIABETIC RETINOPATHY IMAGE DATASET (IDRID)	https://www.kaggle.com/datasets/abdullahshafi315/indian-diabetic-retinopathy-image-datasetidrid	512
102	idrid_b	https://www.kaggle.com/kumapo/idrid-b	511
103	IDRID: Diabetic Retinopathy – Grading	https://www.kaggle.com/datasets/mariaherreroti/idrid-dataset	451
104	Indian Diabetic Retinopathy image Dataset (IDRID)	https://www.kaggle.com/datasets/gyanpr02/indian-diabetic-retinopathy-image-datasetidrid	450
105	DIARETDB1 - Standard Diabetic Retinopathy Database	https://www.kaggle.com/nguyenhung1903/diaretdb1-standard-diabetic-retinopathy-database	439
106	Retina Blood Vessel	https://www.kaggle.com/datasets/abdallahwagih/retina-blood-vessel	200
107	EOptha Diabetic Retinopathy	https://www.kaggle.com/datasets/diveshthakker/eoptha-diabetic-retinopathy	94
108	DiaRetDB1 V2.1	https://www.kaggle.com/nguyenhung1903/diaretdb1-v21	89

сформировать базу данных, содержащую обобщенную текстовую информацию о каждом файле в анализируемых датасетах. Так как не подразумевалось масштабирование базы данных по сети, а также с учетом высокой нагрузки во время использования, была выбрана встраиваемая реляционная база данных SQLite.

SQLite является встраиваемой системой управления базами данных для клиент-серверных приложений. Система управления базами данных характеризуется компактностью: она представляет собой один файл, что позволяет встроить ее в приложение для автономного выполнения всех необходимых функций без необходимости использования сервера.

Структура полей базы данных:

1. Имя файла – несет информацию о названии файла изображения, что обеспечивает проверку уникальности, необходимо для решения задачи с поиском измененных файлов в разных датасетах (см. ниже).

2. Полное название датасета – предоставляет пользователю информацию о происхождении данных, что важно для контекста и дальнейшего анализа изображений.

3. Сокращенное название датасета («метка», «label») – помогает быстро идентифицировать и отличать различные датасеты друг от друга, что облегчает работу с базой данных.

4. URL-адрес датасета – позволяет быстро получить доступ к самому датасету для дополнительной информации или для загрузки дополнительных данных, если необходимо.

5. Хеш-сумма файла по алгоритму SHA-3 – представляет собой мощный инструмент для проверки целостности и подлинности файла, обеспечивает безопасное хранение и передачу данных, а также позволяет быстро проверить целостность файла при работе с ним.

Представленная структура была выбрана из сообра-

жений хранения наиболее полной информации о датасетах, без физической привязки к входящим в них файлам.

Алгоритм SHA-3 (Кессак) – алгоритм хеширования с изменяемой длиной, созданный группой авторов под руководством Йоана Даймена, соавтора Rijndael и создателя шифров MMB, SHARK, Noekeon, SQUARE и BaseKing, стал победителем конкурса криптографических алгоритмов, организованного Национальным институтом стандартов и технологий США 2 октября 2012 г. В качестве стандарта FIPS 202 алгоритм был утвержден и опубликован 5 августа 2015 г. В аппаратных реализациях Кессак показал более высокую производительность по сравнению с другими алгоритмами.

Применение алгоритма SHA-3 было обусловлено простотой его использования, надежностью и легкостью программной реализации с помощью открытых библиотек на языке Python.

Работа шла по следующему алгоритму: исследователь начинал свою работу, скачивая датасет, который содержал изображения. После этого он проводил процесс распаковки изображений из архива, что давало ему доступ к отдельным файлам для последующей обработки. Затем, используя специально разработанный программный скрипт (см. ниже), исследователь начинал работу над обработкой изображений. Этот скрипт считывал данные в соответствии с описанной выше структурой базы данных. После того как обработка изображений была завершена, исследователь удалял исходные файлы изображений. Это позволяло освободить место на диске для анализа последующих датасетов.

Такой методичный подход обеспечивал не только более эффективное управление ресурсами, но также способствовал сохранению целостности информации и упорядоченности работы исследователя в процессе обработки и анализа изображений.

Скрипт, написанный на языке Python, искал все фай-

лы в папке скачанного датасета, получал SHA-3 сумму каждого файла и записывал информацию в базу данных. При этом 3 поля базы данных (имя файла, «метка» датасета и хеш) были уникальны вместе (свойство UNIQUE TOGETHER, т. е. если находился такой же файл в датасете, он игнорировался). Это позволило избавиться от замусоривания базы данных лишней информацией и от возможных коллизий при последующем анализе.

После агрегации изображений и записи информации обо всех датасетах был произведен анализ базы данных. Первой задачей было определение полных дубликатов файлов, используемых в разных датасетах, т. е. тех файлов, которые просто копировались из датасета в датасет. Это можно было определить суммой файла, полученной с помощью алгоритма SHA-3. Для этого с помощью запроса происходил поиск по базе данных, включающий группировку файлов по хешу: `select hash, filename, count(*) from files group by hash HAVING count(*) > 1;`

Но так как алгоритм хеширования SHA-3 очень чувствителен к любым изменениям файлов (от этого меняется хеш), а среди датасетов присутствовали модификации одних и тех же изображений (в основном изменение размера), была предпринята попытка найти их и идентифицировать. Для этого осуществлялся поиск по базе данных по запросу «modified» и «resized» в полном названии датасета: `select source, comment, count(source) from files where source LIKE '%resized%' or source LIKE '%modified%' group by source order by count(source) DESC.`

Результаты и обсуждение

По задаче поиска дубликатов максимальное количество повторных вхождений одного и того же изображения в разные датасеты достигало 14, минимальное – 3. Общее количество повторяющихся изображений (2 и более вхождения в разные датасеты) было равно 322 598. Общее количество повторов выявленных изображений во всех датасетах составило суммарно 1 089 992 или 56% от общего количества проанализированных изображений.

По задаче поиска модифицированных изображений (с измененным размером) было найдено 9 датасетов (465 810 изображений) как полностью, так и частично скопированных. Это составило 24% от общего количества изображений в базе данных.

При этом процент пересечения файлов между задачами (файлы, которые были найдены и в первой, и во второй задаче) составил 28% (310 320 изображений) от общего количества выявленных повторов изображений.

Подавляющее большинство проанализированных датасетов пригодно для решения задач классификации. Вместе с некоторыми из них идет файл с метками, в котором каждому изображению присваивается одна или несколько меток. Метками отмечается конкретный признак, вид или стадия патологии и соответствующий им файл.

В некоторых датасетах изображения были изначально разделены по папкам и не имели отдельного файла с метками, функцию которого выполняли названия папок.

Среди всех был найден только один датасет (DiaRetDB1 V2.1, 89 изображений), пригодный для задач сегментации, содержащий данные о детальной разметке патологических элементов прямо на изображении. В нем наравне с изображениями присутствовали структурированные XML-файлы с координатами патологических элементов, находящихся на конкретных изображениях и представленных в виде многоугольников и прямоугольников.

Формирование подобных датасетов является долгим и трудоемким процессом, поэтому они встречаются не часто в различных специальностях. Однако представленные датасеты позволяют решать задачи не только сегментации, но и классификации изображений при минимальных модификациях.

Нейросети, обученные на сегментированных изображениях, показывают пользователю конкретные места на изображении, где находятся те или иные патологические элементы, что дает больше информации конечному пользователю и показывает однозначно, где алгоритм искал и выделял патологию. В этом заключается отличие от алгоритмов классификации, которые в большинстве случаев могут демонстрировать, что на снимке находится патология, но нет указания ее конкретной локализации.

Верификация и валидация изображений (принадлежность изображения к конкретной патологии / стадии патологии) в датасетах с помощью экспертов-офтальмологов не проводилась. Анализ качества отдельных снимков также не осуществлялся.

Несмотря на значительные объемы данных, использование их в обучении моделей представляется возможным после фильтрации специалистом-офтальмологом вручную, чтобы уменьшить количество снимков, не содержащих искомую патологию или обладающих низким качеством самого изображения. Чтобы исключить «ручную» обработку имеющихся дубликатов, рекомендуется использовать подходы, описанные в данной работе.

Согласно результатам представленной работы, стандартизация и структуризация медицинских данных для анализа является одной из ключевых задач в развитии анализа данных в медицине. Для корректного обучения моделей желательно иметь оперативный доступ к существующим датасетам и возможность проведения исследований по ним без предварительного скачивания. К сожалению, такие платформенные решения в данный момент не очень распространены, и из существующих и знакомых авторам можно отметить Платформу НЦМУ, которую разрабатывает ИСП РАН совместно с Сеченовским Университетом и консорциумом в рамках программы «Научные центры мирового уровня». Эта Платформа позволяет не только собирать разнородные данные, но и аннотировать их, проводить исследования и обучать модели машинного обучения, т. е. она помогает поддерживать полный жизненный цикл модели машинного обучения.

Одной из прикладных задач, которые решает представленное исследование, можно назвать использование полученной базы данных для проверки их принадлежности к определенным датасетам. Этот аспект становится важным при формировании так называемого рынка данных, участники которого набирают и аннотируют данные на коммерческой основе. Если заказчику предлагаются данные, собранные из открытых источников, он может проверить их с использованием полученной базы данных и тем самым уберечь себя от траты денежных средств.

Полученная база данных опубликована в виде веб-сервиса на ресурсе «mtf.andreyburgov.ru». Сервис принимает на вход изображение и, если оно содержится в базе, уведомляет пользователя, в каких датасетах оно присутствует. На момент написания работы количество доступных в сервисе датасетов составляет 108.

В дальнейшем планируется обновление базы данных описанного сервиса и включение в нее информации из

профессиональных источников, а также снимков с другой офтальмопатологией.

Выводы

В ходе анализа было выявлено значительное количество дубликатов изображений в разных наборах данных. Это может привести к проблемам в обучении моделей и к снижению их обобщающей способности.

Обнаружен высокий процент модифицированных изображений, что может негативно сказаться на качестве обучения модели и ее способности корректно классифицировать изображения при использовании различных датасетов для обучения.

Наблюдается высокий уровень пересечения между наборами данных, содержащих дубликаты и модифицированные изображения, что подчеркивает необходимость тщательной очистки и разделения данных перед их использованием для обучения. Целесообразно формирование новых датасетов без прямого копирования изображений из существующих, поскольку это затрудняет обучение нейросетевых моделей и вынуждает разработчиков самостоятельно искать и фильтровать дубликаты. Создание датасетов с измененными размерами изображений также не является необходимым, так как изменение размера – рутинная операция, которая может быть выполнена исследователем в программном обеспечении для просмотра и редактирования изображений при необходимости.

Литература / References

1. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B.B. et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabet. Res. Clin. Pract.* 2022;183:109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
2. Nanengrungsunk O., Ruamviboonsuk P., Grzybowski A. Prospective studies on artificial intelligence (AI)-based diabetic retinopathy screening. *Ann. Transl. Med.* 2022;10(24):1297. <https://doi.org/10.21037/atm-2022-71>
3. Huang X., Wang H., She C., Feng J., Liu X., Hu X. et al. Artificial intelligence promotes the diagnosis and screening of diabetic retinopathy. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:946915. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.946915>
4. Li J.O., Liu H., Ting D.S.J., Jeon S., Chan R.V.P., Kim J.E. et al. Digital technology, tele-medicine and artificial intelligence in ophthalmology: A global perspective. *Prog. Retin. Eye Res.* 2021;82:100900. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100900>

Информация о вкладе авторов

Бурсов А.И. – проведение исследования, написание программного обеспечения, описанного в работе.

Сафонова Д.М. – подготовка и редактирование рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Бурсов Андрей Игоревич, советник по цифровой медицине, ИСП РАН; ассистент, кафедра медицинской информатики и телемедицины, РУДН, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0001-8739-2518>

E-mail: bursov@ispras.ru

Сафонова Дарья Максимовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отдел современных методов лечения в офтальмологии, НИИГБ им. М.М. Краснова, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-5082-1494>

E-mail: lamparus@gmail.com

 **Бурсов Андрей Игоревич**, e-mail: bursov@ispras.ru

Выявленные проблемы с качеством данных подчеркивают важность проведения предобработки данных и контроля качества на всех этапах работы с данными, начиная от сбора и заканчивая анализом и будущим обучением моделей.

Проведенное исследование показало перспективы обучения моделей ИИ для диагностики диабетической ретинопатии. Наличие большого количества разных датасетов позволит получить модель, обученную на разных «источниках», а значит, обладающую более устойчивыми метриками. Стабилизация метрик возможна, если данные для обучения получены из различных медицинских организаций, в том числе из разных городов и стран, чтобы собрать большее количество характерных для конкретного региона снимков нормы и патологии.

В перспективе создание новых, более стандартизированных и детальных датасетов специалистами-офтальмологами значительно ускорит развитие ИИ в офтальмологии и, как следствие, будет способствовать разработке решений, пригодных для внедрения в клиническую практику.

Централизация сбора и анализа медицинских наборов данных позволит существенно ускорить создание моделей машинного обучения и внедрение их в медицинскую практику за счет совместной работы разработчиков и врачей в единой среде, стандартизации сбора и обработки полученных изображений.

5. Nakayama L.F., Zago Ribeiro L., Novaes F., Miyawaki I.A., Miyawaki A.E., de Oliveira J.A.E. Artificial intelligence for telemedicine diabetic retinopathy screening: a review. *Ann. Med.* 2023;55(2):2258149. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2258149>
6. Liang X., Wen H., Duan Y., He K., Feng X., Zhou G. Nonproliferative diabetic retinopathy dataset (NDRD): A database for diabetic retinopathy screening research and deep learning evaluation. *Health Informatics J.* 2024;30(2):14604582241259328. <https://doi.org/10.1177/14604582241259328>
7. Guo J., Li X., Zhang W., Zhong J., Liu S. Validation of automatic diabetic retinopathy screening and diagnosis via deep neural networks on multi-modal retinal fundus image datasets. 2023 International Annual Conference on Complex Systems and Intelligent Science (CSIS-IAC), Shenzhen, China; 2023:834–840. <http://dx.doi.org/10.1109/CSIS-IAC60628.2023.10363900>
8. Alwakid G., Gouda W., Humayun M., Jhanji N.Z. Deep learning-enhanced diabetic retinopathy image classification. *Digit. Health.* 2023;9:20552076231194942. <https://doi.org/10.1177/20552076231194942>

Information on author contributions

Bursov A.I. – conducting the research, writing the software described in the paper.

Safonova D.M. – preparation and editing of the manuscript.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interests.

Information about the authors

Andrey I. Bursov, Digital Medicine Advisor, ISP RAS; Assistant Professor, Department of Medical Informatics and Telemedicine, RUDN, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0001-8739-2518>

E-mail: bursov@ispras.ru

Daria M. Safonova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Modern Methods of Treatment in Ophthalmology, Krasnov Research Institute of Eye Disease, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-00002-5082-1494>

E-mail: lamparus@gmail.com

 **Andrey I. Bursov**, e-mail: bursov@ispras.ru

Поступила 24.10.2024;
рецензия получена 15.01.2025;
принята к публикации 26.02.2025.

Received 24.10.2024;
review received 15.01.2025;
accepted for publication 26.02.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-226-234>
УДК 575.174.8:616-006-079.7:575.224

An algorithm for assessing the pathogenicity of genetic mutations in tumor based on a retrospective study of pathogenic and neutral genetic variants

Dmitrii S. Bug¹, Artem N. Narkevich², Artem V. Tishkov¹, Natalia V. Petukhova¹

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Pavlov University),
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

² Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University,
1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

Abstract

Introduction. Cancer is accounting for 16.8% of all deaths and 22.8% of noncommunicable disease-related deaths, approximately. The diagnostic, prognostic, and therapeutic aspects of patient management majorly depend on mutations that drive the oncogenic process. However, evaluating the clinical significance of the variant is a major challenge, as many of them become variants of unknown significance (VUS).

Aim: of the current study is to create a new algorithm for classification of missense variants.

Material and Methods. Data from the NCBI Assembly, Uniprot, GnomAD, and OncoKB databases was processed with Python 3 to assess oncogenicity, population frequency of missense variants, as well as their occurrence in orthologous sequences. We selected 314 known benign polymorphisms and 332 reported pathogenic mutations of *BRCA1*, *BRCA2*, *DICER1*, *PIK3CA*, and *TP53* genes from the ClinVar database for training and testing datasets.

Results. We have developed the algorithm that provides three criteria based on oncogenicity and population frequency of a variant, as well as its occurrence in orthologous sequences for assessing its potential pathogenicity.

A variant was classified as neutral if the following was true: a) a variant doesn't meet the criterion for oncogenicity; b) a variant meets at least one of the remaining criteria. All other variants were deemed to be pathogenic.

The new algorithm demonstrates high sensitivity (94.95% (88.61%, 98.34%)) and specificity (96.52% (91.33%, 99.04%)) in classifying benign and pathogenic variants. The algorithm requires a position of a variant to be represented in population databases and to correspond to an appropriately aligned region in a multiple sequence alignment of orthologs, along with two adjacent positions.

Conclusion. The algorithm might be used to evaluate the variants of other oncogenic genes, possibly making the classification of genetic variants more precise, intensifying molecular diagnostics.

Keywords:	molecular pathology; mutation; clinical relevance; algorithms.
Resource support:	the study was carried out in the Bioinformatics Research Center of the Scientific and Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University.
Funding:	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
For citation:	Bug D.S., Narkevich A.N., Tishkov A.V., Petukhova N.V. An algorithm for assessing the pathogenicity of genetic mutations in tumor based on a retrospective study of pathogenic and neutral genetic variants. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(1):226–234. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-226-234 .

Алгоритм оценки патогенности мутаций при опухолях на основе ретроспективного исследования патогенных и нейтральных генетических вариантов

Д.С. Буг¹, А.Н. Наркевич², А.В. Тишков¹, Н.В. Петухова¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова (ПСПбГМУ им. И.П. Павлова), 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

² Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого), 660022, Российская Федерация, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Аннотация

Во всем мире на долю злокачественных новообразований приходится примерно 16,8% всех смертей и 22,8% смертей, связанных с неинфекционными заболеваниями. Диагностические, прогностические и терапевтические аспекты ведения онкологических больных в значительной степени зависят от наличия драйверных генетических мутаций. Однако оценка клинической значимости этих вариантов может быть сложной задачей, и значение многих из них не удается определить.

Цель исследования: разработка нового алгоритма для классификации миссенс-вариантов.

Материал и методы. Данные из сборников NCBI Assembly, Uniprot, GnomAD и OncoKB были загружены и обработаны с использованием Python 3 для оценки онкогенности миссенс-вариантов и их распространенности в человеческой популяции и среди последовательностей-ортологов. Всего было отобрано 314 известных доброкачественных полиморфизмов и 332 патогенные мутации генов *BRCA1*, *BRCA2*, *DICER1*, *PIK3CA* и *TP53* базы данных ClinVar, которые составили обучающий и тестовый наборы данных.

Результаты. Был создан алгоритм, предусматривающий три критерия, основанных на онкогенности, распространенности варианта в популяции и присутствия его в гене-ортологе. Отнесение варианта к нейтральным производилось при: а) несоответствии критерию онкогенности; б) соответствии хотя бы одному из двух оставшихся критериев. Все остальные варианты относились к патогенным. Разработанный алгоритм продемонстрировал высокую чувствительность (94,95% (88,61%, 98,34%)) и специфичность (96,52% (91,33%, 99,04%)) классификации доброкачественных и патогенных вариантов из проверочного датасета. Для работы алгоритма необходимо, чтобы позиция варианта была представлена в популяционных базах данных, а также соответствовала правильно выровненному участку множественного выравнивания ортологов вместе с двумя примыкающими позициями.

Заключение. Разработанный алгоритм потенциально может быть применен для оценки вариантов в других онкогенах и антионкогенах, что может повысить точность классификации генетических вариантов и улучшить молекулярную диагностику.

Ключевые слова:	молекулярная патология; мутация; клиническое значение; алгоритмы.
Ресурсное обеспечение:	исследование выполнено на базе НИЦ биоинформатики НОИ биомедицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Для цитирования:	Буг Д.С., Наркевич А.Н., Тишков А.В., Петухова Н.В. Алгоритм оценки патогенности мутаций при опухолях на основе ретроспективного исследования патогенных и нейтральных генетических вариантов. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(1):226–234. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-226-234 .

Introduction

Cancer poses a significant threat to society, public health, and the economy. It is responsible for approximately 16.8% of all deaths and 22.8% of deaths associated with non-communicable diseases worldwide [1]. Cancer cells accumulate numerous genetic alterations throughout their lifespan, but only a select few of these alterations contribute

to cancer progression. Predictions of pathogenic mutations are essential as they lay the foundation for the subsequent identification of cancer-causing pathways and clinical applications [2]. After identifying the set of mutations in a patient's tumor, it is common to observe a small number of clinically significant events, as well as a larger number of genomic variations that have uncertain clinical significance. [3].

Breast cancer is one of the most common cancers, accounting for 21.2% of all malignant tumors in women. This highlights the importance of studying the *BRCA1* and *BRCA2* genes, which are associated with this type of cancer. The detection of mutations in these genes allows for the prescription of targeted therapy for patients. *PIK3CA* mutations have been found in certain types of malignant tumors. In particular, these mutations are associated with poor outcomes and chemoresistance in patients with advanced breast cancer that is hormone receptor positive and *HER2* negative. Pathogenic variants in the *DICER1* gene lead to the development of *DICER1* syndrome and myelodysplastic syndrome.

Somatic mutations in the *TP53* gene are common in malignant tumors and are associated with a poor prognosis [4]. They occur in about 5-10% of patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia, leading to a decrease in survival rates and response to chemotherapy [5].

There are a great number of computational methods for predicting the pathogenicity of missense variants. In 2015, the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) proposed several criteria for assessing the pathogenicity of genetic variants [6]. One such criterion is in silico analysis, which has also been included in guidelines for the assessment of somatic variants developed by the Association for Molecular Pathology, the American Society of Clinical Oncology, and the College of American Pathologists in 2017 [7]. In 2022, Clinical Genome Resource, Cancer Genomics Consortium, and Variant Interpretation for Cancer Consortium have also recommended the use of this approach for somatic variant interpretation [8].

The study of gene evolution is a major focus of variant effect prediction programs such as MutationAssessor, ConSurf, SIFT, PolyPhen, EVE, and PROVEAN, among others. While some of these predictors, like SNPs&GO, utilize structural data, however, they still heavily rely on the identification of homologous sequences to make predictions. As a result, evolutionary conservation remains the primary source of prediction.

Despite the fact that predictive programs are recognized in international guidelines for the interpretation of sequence variants, their specificity and sensitivity levels are not high enough to be used in determining patient management strategies [9–11]. In this paper we have developed a prediction algorithm that is based on different variant characteristics, including evolutionary conservation.

The aim of the current study is to create a new algorithm for the classification of missense variants. Additionally, the sensitivity and specificity of the new algorithm as well as widely-used predictors should be assessed using the same set of known pathogenic mutations and benign polymorphisms.

Material and Methods

The algorithm was created using Python 3 and additional libraries for data obtaining and processing. The following variant characteristics were considered: the evolutionary conservation, minor allele frequency (population frequency), oncogenicity, constraint, and localization in a known hotspot.

Genetic variation dataset

We obtained 314 benign and 332 pathogenic missense variants of *BRCA1* (protein sequence identifier NP_009231), *BRCA2* (NP_000050), *DICER1* (NP_001258211), *TP53* (NP_000537), and *PIK3CA* (NP_006209) genes from the

ClinVar database to evaluate sensitivity and specificity of the new algorithm as well as other predictors using the ClinVar dataset of known pathogenic and benign missense variants (Table 1).

Table 1. The distribution of pathogenic and benign variants from the ClinVar database

Таблица 1. Распределение патогенных и доброкачественных вариантов базы данных ClinVar

Gene symbol	Variant number	
	Benign	Pathogenic
<i>BRCA1</i>	151	98
<i>BRCA2</i>	148	47
<i>TP53</i>	6	106
<i>DICER1</i>	7	34
<i>PIK3CA</i>	2	47
Total	314	332

The dataset was shuffled and split into a training and testing set in a 2:1 ratio. The training set was used to determine the population frequency threshold as well as for feature selection.

Oncogenicity

The oncogenicity of each variant was evaluated using the OncoKB database [12]. According to the documentation, variants are considered oncogenic if one of the following is true:

- experimental data from at least one study shows that the variant causes cancer (oncogenicity);
- the variant is located in a well-known area of the genome that is often associated with cancer development (a hotspot);
- the variant has been previously detected in a patient who responded to targeted therapy.

Variants that are likely to cause cancer (“Likely Oncogenic”) are those for which experimental data shows one of the following:

- the variant is linked to the development of a specific type of cancer or hereditary tumor syndrome;
- the variant is located in a hotspot;
- the presence of the variant leads to resistance to therapy, as indicated by clinical or laboratory studies.

Population frequency

Population frequency of each variant was assessed via the GnomAD database [13]. To determine the threshold value of the population frequency, we used ROC analysis with the calculation of the Youden index:

$$J = Se_{pop} + Sp_{pop} - 1,$$

where Se_{pop} and Sp_{pop} are the sensitivity and specificity of determining pathogenic mutations in a training dataset, respectively.

Evolutionary occurrence

Amino acid sequences were obtained from the NCBI Assembly and Uniprot Proteomes databases for evaluation of the evolution of studied genes. BUSCO scores were used to identify sequences from the most complete genomic (proteomic) datasets. We used the «cluster of orthologous group» method and the construction of phylogenetic trees in order to distinguish between orthologs and paralogs

[14]. BLAST+ was used to generate clusters of orthologous groups. The MAFFT program was used for multiple sequence alignment.

Sequences of *BRCA2* and *DICER1* orthologs were split by their domain limits according to the PROSITE database and realigned. During the analysis of the resulting multiple sequence alignments we evaluated two features for each variant:

- the occurrence of an alternative amino acid in at least one sequence of the alignment;
- the occurrence of another amino acid of the same biochemical group without changes of the neighboring residues in at least one sequence of the alignment.

Constraint

The constraint score is an observed to expected ratio of missense variants in a gene. Higher score indicates that the transcript is more intolerant of variation. The constraint scores for each gene were obtained via the GnomAD database. The constraint variable was set to the score value.

Hotspot

To assess the localization of the variant at a mutational hotspot, we used the “Cancer Hotspots” database, which was compiled as a result of a study of 24,592 tumors. The data was obtained from publicly available sources, such as The Cancer Genome Atlas and The International Cancer Genome Consortium, as well as from independently published data. The hotspot variable was set to “1” if a variant was located in a mutational hotspot, and “0” if it was not.

Feature selection

Feature selection was performed by selecting two variables with the highest Chi-square statistics:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}},$$

where r and c represent the numbers of rows and columns in a contingency table, respectively; E_{ij} and O_{ij} are the numbers of expected and observed values in a cell located in row i and column j .

Prediction programs

Along with our algorithm, the following pathogenicity predictors were tested: PolyPhen2 (both HumDiv and HumVar variants), SIFT, LRT, MutationTaster, MutationAssessor, FATHMM, FATHMM-MKL, PROVEAN, MetaSVM, MetaLR, M-CAP, EVE, and AlphaMissense.

Evaluation and cross-validation of the algorithm

For the evaluation of the algorithm, sensitivity, specificity and accuracy were calculated. The Clopper-Pearson formula was used to determine 95% confidence intervals.

Three-fold cross-validation was used to evaluate the reproducibility of the algorithm's performance. The dataset was divided into three equal groups, and in each step of the cross-validation process two groups were combined and used for training while the remaining group was used for testing. Additionally, an odds ratio natural logarithm and its 95% confidence interval were calculated:

$$\ln(OR) = \left(\frac{TP * TN}{FP * FN} \right),$$

$$CI = \ln(OR) \pm 1.96 \sqrt{1/TP + 1/FN + 1/FP + 1/TN},$$

where OR is the odds ratio, and CI is the upper bound of the 95% confidence interval when the “+”-sign is used in the formula, or the lower bound if the “-”-sign is used.

Results

Oncogenicity criterion

There are a variety of databases for interpreting the clinical significance of genetic variants that collect evidence about the pathogenicity of a particular mutation. One of these databases is OncoKB. Its key features are its open access policy, assessment of therapeutic significance, and its focus on oncology.

We introduced an obligatory rule to consider all mutations found in OncoKB with the label “Oncogenic” as those that disrupt the gene's function. These included either variants recognized as causing cancer based on the results of experimental studies, or located in a known hotspot of the gene, or previously detected in a patient who responded to targeted therapy with respect to the mutated gene.

In total, two variables described the oncogenicity of a variant for sets of “Oncogenic” and “Likely oncogenic” mutations. A variable is set to “1” if a particular variant is present in the mutational set and to “0” if it is not.

Population frequency criterion

The frequency of variants in the population is currently used to determine their clinical effect. This approach helps to distinguish between rare mutations that cause genetic diseases and common, harmless genetic variations found in the genomes of healthy individuals [15]. To determine the population frequency threshold, we used variants from the training dataset.

To find the optimal threshold for the population frequency, we used ROC analysis. The classifier categorized all variants with a frequency above the threshold as neutral, while those below were classified as pathogenic. For each point on the ROC curve, we calculated the Youden's index. The threshold for the population frequency was determined by finding the point on the curve that corresponded to the highest Youden's index among all calculated values. This threshold was found to be 0.00071% (Figure 1).

It's important to note that most variants with frequencies above the threshold are known to be oncogenic mutations. Therefore, the population frequency criterion is insufficient and we need to consider other criteria when classifying their pathogenicity.

The population frequency variable was set to “1” if a particular variant has a minor allele frequency exceeding the threshold, and to “0” in other cases.

Evolutionary occurrence criterion

The database for studying evolution was created using 191 the most complete genomes and proteomes of NCBI Assemblies and UniProt Proteomes based on the BUSCO score. In total, there were more than 4 million annotated sequences in our new database, which can be used to build multiple sequence alignments of orthologous sequences

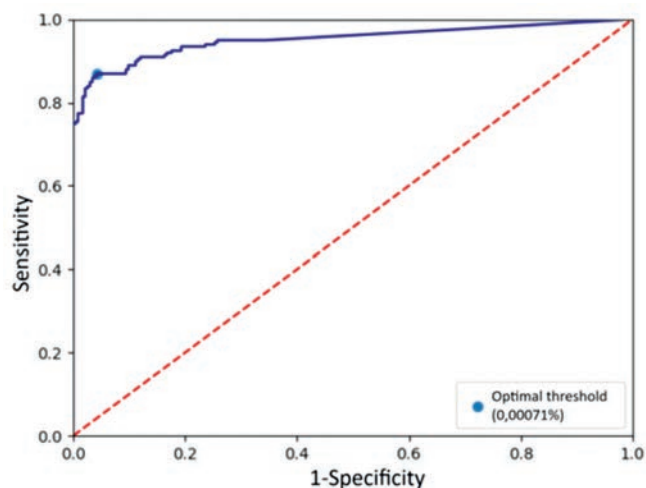


Fig. 1. ROC curve of a classifier based on population frequency of variants
Рис. 1. ROC-кривая классификатора на основе популяционной частоты вариантов

for each annotated gene. The code used for phylogenetic analysis can be found in the repository at https://gitverse.ru/d_bug/ortologi.

The presence of the same or a similar substitution in the sequence of at least one orthologous protein was identified as an occurrence of:

- the alternative amino acid;
- any amino acid from the biochemical group of the alternative residue (the classification of amino acids into biochemical groups used in the algorithm is illustrated in Figure 2);
- any amino acid not belonging to the biochemical group of the reference residue;
- any amino acid but the reference.

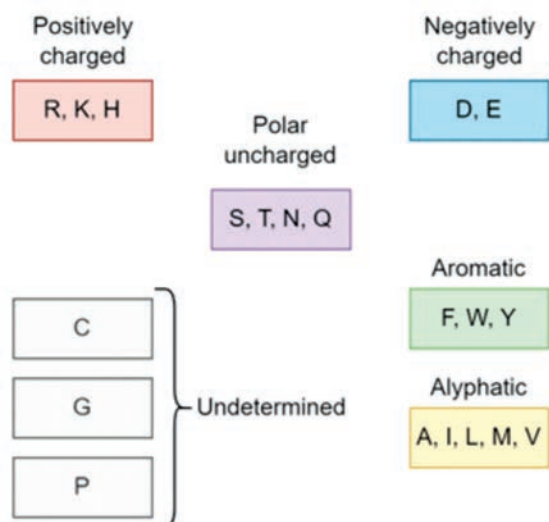


Fig. 2. Classification of biochemical amino acid groups used for the algorithm
Рис. 2. Классификация биохимических групп аминокислот, использованная в алгоритме

We created additional criteria for each of these categories, which represented matching neighboring amino acids between the human sequence and the ortholog in question.

In total, there were eight variables for describing the evolutionary conservation of a variant position: each variable is set to "1" if certain criteria are met and "0" otherwise.

Feature selection

Two variables with the highest Chi-square statistics were identified: the population frequency and the evolutionary occurrence. The latter was most significant when the amino acids from the biochemical group of an alternative residue were present in a variant position with matching amino acids from human protein in neighboring positions, or when the alternative amino acid was present with or without matching neighboring residues.

Algorithm formalization and requirements

Finally, we have developed a new algorithm which is based on three criteria:

– The oncogenicity criterion for classifying variants is whether they are listed among known oncogenic mutations in the OncoKB database.

– The population frequency criterion is met if the variant in question is present in the human population with an allele frequency exceeding the threshold value of 0.00071% which was determined with ROC-analysis.

– The evolutionary occurrence criterion is based on the similarity of a mutated human gene sequence to the sequence of one or several of the orthologous genes. Orthologous genes are defined based on the phylogenetic tree topology and the graph structure built on the basis of the «cluster of orthologous group» method. This criterion is satisfied when there is a presence of the exact same variant in at least one orthologous sequence or when there is a presence of an amino acid from the same biochemical class with simultaneous match of the neighboring amino acids in an orthologous sequence.

If a variant fails to meet the criteria for oncogenicity and at most one other criterion, it is classified as a neutral variant by the algorithm. In all other cases, it is classified as pathogenic. The algorithm scheme is outlined in Figure 3.

The algorithm requires the variant position to be represented in population databases. Therefore, it cannot be located in problematic genomic regions, such as low-mappability islands or repetitive regions.

The position of interest must also correspond to an aligned region in multiple sequence alignments of orthologous proteins. Since evolutionary criteria require the assessment of adjacent positions, these positions should also be well-aligned.

Algorithm evaluation

Following the previous studies on the evaluation of prediction programs, we measured the sensitivity and specificity of our new algorithm as well as other widely used predictors by using a dataset of known benign and pathogenic variants from the ClinVar database [16, 17]. The new algorithm demonstrated high sensitivity (94.95%) and specificity (96.52%) of predicting the pathogenicity of variants from the dataset (Figure 4, Table 2).

Cross-validation

For each of the cross-sectional groups, the threshold population frequency was recalculated, distinguishing between pathogenic and neutral genetic variants. The values obtained were 0.00071%, 0.00074%, and 0.00077%.

In all three cases the population frequency and evolutionary occurrence were the most valuable features. The latter was set to "1" in case of an alternative amino acid, regardless of the neighboring residues, or in case of

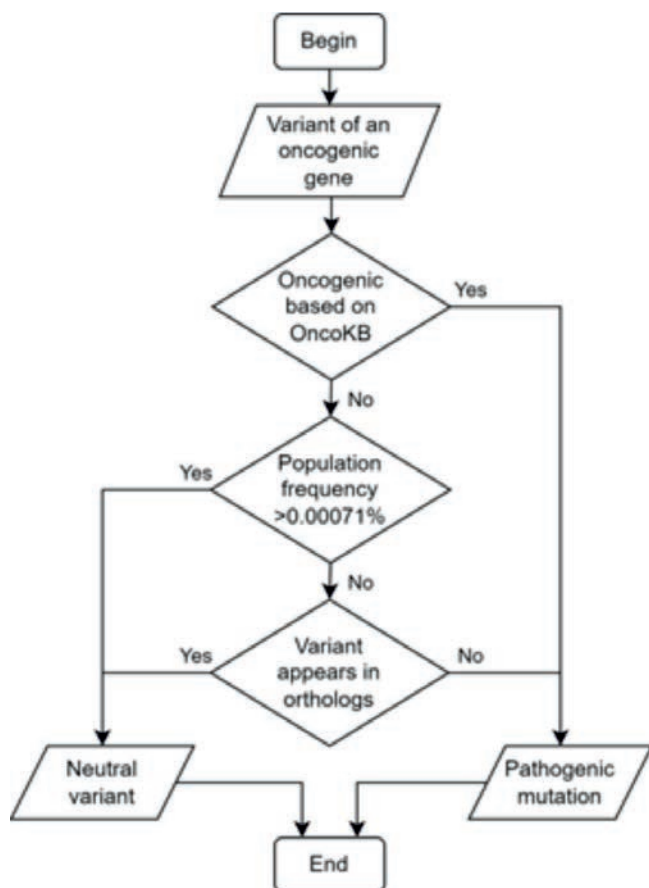


Fig. 3. Scheme of the proposed algorithm
Рис. 3. Схема предлагаемого алгоритма

amino acid belonging to the same biochemical group as the alternative residue, with mandatory matching of neighboring amino acids between the human protein sequence and its ortholog.

The sensitivity, specificity, and accuracy of detecting pathogenic mutations, as well as area under the ROC curve and odds ratio for the cross-sectional groups are presented in the Table 3.

There were no statistically significant differences in the area under the ROC curve in between each pair of different steps ($p > 0.05$). The 95% confidence intervals for the odds ratios of each subgroup contained the odds ratio values of the two remaining subgroups.

The variant dataset, as well as the implementation of the algorithm in the Python programming language is available at https://gitverse.ru/d_bug/2024_missense_variant_pathogenicity_assessment.

Discussion

Hereby, we present the new algorithm for assessing the pathogenicity of missense variants of *BRCA1*, *BRCA2*, *DICER1*, *PIK3CA*, and *TP53* genes. Its main advantages are high specificity and sensitivity which were achieved by thorough revision of the existing predictors' algorithms.

First, there is no generally accepted set of the most complete proteomes or genomes that would be used universally for evolution study, just as there is no algorithm to obtain such a set. The problem of standardizing a dataset selection for evolutionary study is not resolved yet. In this study, rather than selecting sequences randomly, we used BUSCO scores to obtain the most complete proteome sequence datasets, which minimizes the possibility of missing any orthologous genes. The instructions for assembling a custom database based on the BUSCO scores are outlined in the project repository: https://gitverse.ru/d_bug/ortologi.

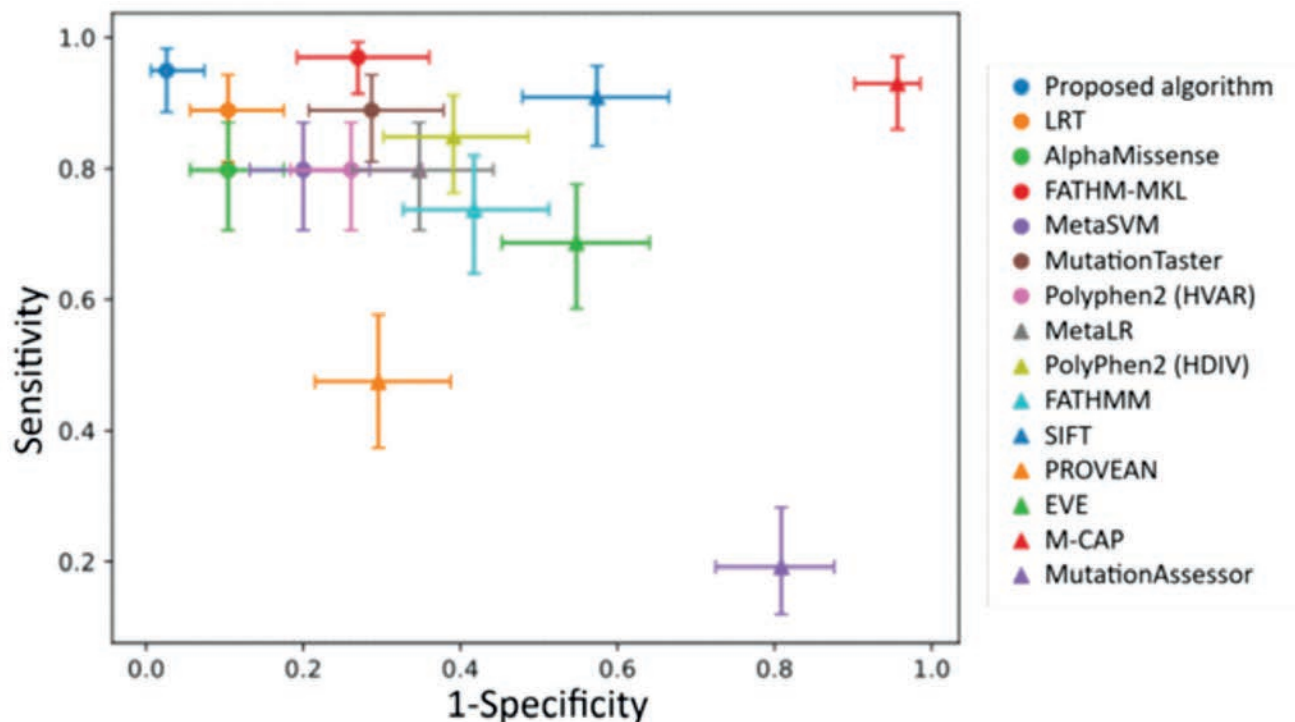


Fig. 4. Sensitivity and specificity of variant classification based on pathogenicity assessment
Рис. 4. Чувствительность и специфичность классификации вариантов на основе оценки патогенности

Table 2. Sensitivity, specificity, and accuracy of the tested algorithms

Таблица 2. Чувствительность, специфичность и точность исследованных алгоритмов

Name	Se (Cll, Clh), %	Sp (Cll, Clh), %	Acc (Cll, Clh), %
Proposed algorithm	94.95 (88.61, 98.34)	96.52 (91.33, 99.04)	95.79 (92.17, 98.06)
AlphaMissense	88.89 (80.99, 94.32)	89.57 (82.48, 94.49)	89.25 (84.31, 93.06)
LRT	79.80 (70.54, 87.20)	89.57 (82.48, 94.49)	85.05 (79.55, 89.54)
FATHMM-MKL	96.97 (91.40, 99.37)	73.04 (63.97, 80.89)	84.11 (78.51, 88.74)
MetaSVM	79.80 (70.54, 87.20)	80.00 (71.52, 86.88)	79.91 (73.90, 85.06)
MutationTaster	88.89 (80.99, 94.32)	71.30 (62.12, 79.35)	79.44 (73.40, 84.65)
MetaLR	79.80 (70.54, 87.20)	73.91 (64.90, 81.66)	76.64 (70.38, 82.13)
Polyphen2 (HVAR)	79.80 (70.54, 87.20)	65.22 (55.77, 73.86)	71.96 (65.43, 77.87)
Polyphen2 (HDIV)	84.85 (76.24, 91.26)	60.87 (51.33, 69.84)	71.96 (65.43, 77.87)
SIFT	73.74 (63.93, 82.07)	58.26 (48.70, 67.39)	65.42 (58.63, 71.77)
FATHMM	90.91 (83.44, 95.76)	42.61 (33.44, 52.17)	64.95 (58.15, 71.33)
PROVEAN	47.47 (37.34, 57.76)	70.43 (61.21, 78.58)	59.81 (52.91, 66.44)
EVE	68.69 (58.59, 77.64)	45.22 (35.92, 54.77)	56.07 (49.15, 62.83)
M-CAP	92.93 (85.97, 97.11)	4.35 (1.43, 9.85)	45.33 (38.53, 52.26)
MutationAssessor	19.19 (11.97, 28.34)	19.13 (12.39, 27.52)	19.16 (14.11, 25.08)

Note: Se – sensitivity, Sp – specificity, Acc – accuracy, Cll – lower bound of the 95% confidence interval, Clh – the higher bound of the 95% confidence interval.

Table 3. Sensitivity, specificity, accuracy, area under the ROC curve, and odds ratio logarithm of each cross-validation step

Таблица 3. Чувствительность, специфичность, точность, площадь под ROC-кривой и логарифм отношения шансов каждой из перекрестных групп

Measure	Step 1	Step 2	Step 3
Se (Cll, Clh), %	92.79 (86.29, 96.84)	94.44 (88.30, 97.93)	94.69 (88.80, 98.03)
Sp (Cll, Clh), %	98.10 (93.29, 99.77)	96.26 (90.70, 98.97)	95.10 (88.93, 98.39)
Acc (Cll, Clh), %	95.37 (91.65, 97.76)	95.35 (91.61, 97.75)	94.88 (91.03, 97.42)
AUROC (Cll, Clh)	0.954 (0.927, 0.982)	0.954 (0.925, 0.982)	0.949 (0.919, 0.979)
ln(OR) (Cll, Clh)	6.40 (4.92, 8.07)	5.99 (4.79, 7.38)	5.76 (4.63, 7.06)

Note: Se – sensitivity, Sp – specificity, Acc – accuracy, AUROC – area under the ROC curve, ln(OR) – odds ratio natural logarithm, Cll – lower bound of the 95% confidence interval, Clh – the higher bound of the 95% confidence interval.

Second, even the modern predictors don't classify homologous sequences into orthologs and paralogs, which can lead to prediction errors [18]. In this algorithm, both the «cluster of orthologous group» method and the construction of phylogenetic trees were used to take only orthologous sequences into the analysis. To implement this method, we created our own tool, available at the project repository: https://gitverse.ru/d_bug/ortologi.

Third, predictors use full protein sequences for alignment, which can cause misalignment in case of multidomain proteins. As structural and functional compartments of a protein, domains of a single protein may have slightly different evolutionary history [19]. For the new algorithm, we have aligned the fragments of multidomain proteins to observe evolutionary history of each individual domain.

Using this approach, we have managed to get correct pathogenicity predictions for three known *DICER1* mutations: p.E1705K, p.E1913K, and p.D1822V. In the original multiple sequence alignment, there were E, K, and N residues at the 1705th position, E, K, L, and V at the 1814th position, D, V, C, K, and Y at the 1822nd position. After the realignment of *DICER1* amino acid subsequences there were exclusively E, E, and D at the 1705th, 1813th, and 1822nd positions, respectively, which reflects complete conservation and immutability of these amino acids.

Fourth, the majority of predictors do not use population and cancer databases for decision-making. We obtained data from GnomAD and OncoKB and designed the criteria for them to use in classifying pathogenic and neutral variants. This introduces an “unfair advantage” of our algorithm, as it uses the OncoKB database, which might contain mutations already listed in ClinVar as pathogenic variants. However, after removing variants from the OncoKB database from the dataset, the updated sensitivity (94.12%, (86.80%, 98.06%)), specificity (96.52% (91.33%, 99.04%)), and accuracy (95.50% (91.63%, 97.92%)) values did not change significantly.

Finally, a significant problem of a great number of variant pathogenicity prediction programs is the use of machine learning algorithms for interpreting the results. While the utilization of these algorithms can lead to an improvement in sensitivity and specificity, it may incorporate an uninterpretable part into the prediction algorithm, which cannot be explained in biological or medical context. This fact is widely known and addressed as the “black box problem” – the difficulty of deciphering the reasoning behind an artificial intelligence system's predictions or decisions [20].

The main drawback of the algorithm is that it focuses on cancer-related genes and cannot be used for variant prediction unrelated to cancer. The positions of the variants of interest should also be sufficiently represented by population

databases, as well as in the multiple alignment of orthologous sequences. However, fine-tuning of the population allele frequency limit as well as the rules for meeting the evolutionary criterion might help optimize the algorithm for usage in case of other genetic diseases.

It's important to note that the results of the algorithm need to be updated regularly to keep up with the growing amount of data on variant populations, oncogenicity, and evolution.

References / Литература

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA A. Cancer J. Clinicians*. 2024;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Ostroverkhova D., Przytycka T.M., Panchenko A.R. Cancer driver mutations: predictions and reality. *Trends Mol. Med.* 2023;29(7):554–566. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2023.03.007>
3. Cook C.E., Bergman M.T., Finn R.D., Cochrane G., Birney E., Apweiler R. The European Bioinformatics Institute in 2016: Data growth and integration. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(D1):D20–D26. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1352>
4. Olivier M., Hollstein M., Hainaut P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2010;2(1):a001008–a001008. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001008>
5. Daver N.G., Maiti A., Kadia T.M., Vyas P., Majeti R., Wei A.H. et al. TP53-mutated myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: biology, current therapy, and future directions. *Cancer Discovery*. 2022;12(11):2516–2529. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
6. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology. *Genet. Med.* 2015;17(5):405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
7. Li M.M., Datto M., Duncavage E.J., Kulkarni S., Lindeman N.I., Roy S. et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer. *J. Mol. Diagn.* 2017;19(1):4–23. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.10.002>
8. Horak P., Griffith M., Danos A.M., Pitel B.A., Madhavan S., Liu X. et al. Standards for the classification of pathogenicity of somatic variants in cancer (Oncogenicity): joint recommendations of clinical genome resource (ClinGen), cancer genomics consortium (CGC), and variant interpretation for cancer consortium (VICC). *Genet. Med.* 2022;24(5):986–998. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.01.001>
9. Flanagan S.E., Patch A.M., Ellard S. Using SIFT and PolyPhen to predict loss-of-function and gain-of-function mutations. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 2010;14(4):533–537. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2010.0036>
10. Jordan D.M., Ramensky V.E., Sunyaev S.R. Human allelic variation: perspective from protein function, structure, and evolution. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2010;20(3):342–350. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2010.03.006>
11. Masica D.L., Karchin R. Towards increasing the clinical relevance of in silico methods to predict pathogenic missense variants. Nussinov R, ed. *PLoS Comput. Biol.* 2016;12(5):e1004725. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004725>
12. Chakravarty D., Gao J., Phillips S., Kundra R., Zhang H., Wang J. et al. OncoKB: a precision oncology knowledge base. *JCO Precis. Oncol.* 2017;(1):1–16. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00011>
13. Karczewski K.J., Francioli L.C., Tiao G., Cummings B.B., Alföldi J., Wang Q. et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 2020;581(7809):434–443. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2308-7>
14. Tatusov R.L., Koonin E.V., Lipman D.J. A genomic perspective on protein families. *Science*. 1997;278(5338):631–637. <https://doi.org/10.1126/science.278.5338.631>
15. Gudmundsson S., Singer-Berk M., Watts N.A., Phu W., Goodrich J.K., Solomonson M. Variant interpretation using population databases: Lessons from GnomAD. *Human Mutation*. 2022;43(8):1012–1030. <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1353-5>
16. Ghosh R., Oak N., Plon S.E. Evaluation of in silico algorithms for use with ACMG/AMP clinical variant interpretation guidelines. *Genome Biol.* 2017;18(1):225. <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1353-5>
17. Gunning A.C., Fryer V., Fasham J., Crosby A.H., Ellard S., Baple E.L. Assessing performance of pathogenicity predictors using clinically relevant variant datasets. *J. Med. Genet.* 2021;58(8):547–555. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-107003>
18. Adebali O., Reznik A.O., Ory D.S., Zhulin I.B. Establishing the precise evolutionary history of a gene improves prediction of disease-causing missense mutations. *Genetics in Medicine*. 2016;18(10):1029–1036. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.208>
19. Han J.H., Batey S., Nickson A.A., Teichmann S.A., Clarke J. The folding and evolution of multidomain proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(4):319–330. <https://doi.org/10.1038/nrm2144>
20. Rudin C. Stop explaining black box machine learning models for high stakes decisions and use interpretable models instead. *Nat. Mach. Intell.* 2019;1(5):206–215. <https://doi.org/10.1038/s42256-019-0048-x>

Conclusion

We have developed a highly specialized algorithm that can classify missense mutations based on their oncogenic potential, population frequency, and evolutionary context. This algorithm can be useful in complex diagnostic scenarios involving cancer, where it is impossible to determine the pathogenicity of a mutation using other methods.

Information on author contributions

Bug D.S. – drawing up a plan of the manuscript, literature review and writing the manuscript.

Тишков А.В. – literature review and writing the manuscript.

Наркевич А.Н. – primary revision of the manuscript.

Петухова Н.В. – drawing up a plan and primary revision of the manuscript.

Информация о вкладе авторов

Буг Д.С. – составление плана статьи, обзор литературы и написание статьи.

Тишков А.В. – обзор литературы и написание статьи.

Наркевич А.Н. – первичная редакция статьи.

Петухова Н.В. – составление плана статьи, первичная редакция статьи.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interests.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Dmitrii S. Bug, Junior Research Scientist, Bioinformatics Research Center of Scientific Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-5849-1311>.

E-mail: bug.dmitrii@yandex.ru.

Artem N. Narkevich, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Dean, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky KrasSMU, Krasnoyarsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-1489-5058>.

E-mail: narkevichart@gmail.com.

Artem V. Tishkov, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Head of the Physics, Mathematics, and Informatics Department, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-4282-8717>.

E-mail: artem.tishkov@gmail.com.

Natalia V. Petukhova, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Bioinformatics Research Center of Scientific Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-6397-824X>.

E-mail: nvp.bioinfo@gmail.com.

 **Dmitrii S. Bug**, e-mail: bug.dmitrii@yandex.ru.

Received 05.07.2024;
review received 25.10.2024;
accepted for publication 21.01.2025.

Сведения об авторах

Буг Дмитрий Сергеевич, младший научный сотрудник, НИЦ биоинформатики, НОИ биомедицины, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-5849-1311>.

E-mail: bug.dmitrii@yandex.ru.

Наркевич Артём Николаевич, д-р мед. наук, доцент, декан медико-психолого-фармацевтического факультета, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-1489-5058>.

E-mail: narkevichart@gmail.com.

Тишков Артём Валерьевич, канд. физ.-мат. наук, доцент, заведующий кафедрой физики, математики и информатики, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-4282-8717>.

E-mail: artem.tishkov@gmail.com.

Петухова Наталья Витальевна, канд. биол. наук, руководитель НИЦ биоинформатики НОИ биомедицины, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-6397-824X>.

E-mail: nvp.bioinfo@gmail.com.

 **Буг Дмитрий Сергеевич**, e-mail: bug.dmitrii@yandex.ru.

Поступила 05.07.2024;
рецензия получена 25.10.2024;
принята к публикации 21.01.2025.

КАРДИОЛОГИЯ: НАУКА И ПРАКТИКА

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Р.Е. Баталов, М.С. Хлынин
С.Ю. Усенков, Е.А. Арчаков
Е.С. Ситкова, О.Р. Эшматов

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЕ
ЛЕЧЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ
ПРЕДСЕРДИЙ
ПО РЕЗУЛЬТАТАМ
КОМБИНИРОВАННОГО
ПОВЕРХНОСТНОГО И
ЭНДОКАРИАЛЬНОГО
КАРТИРОВАНИЯ

300 лет Российской Академии наук



КАРДИОЛОГИЯ: НАУКА И ПРАКТИКА

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

В.В. Рябов, Е.В. Вышлов
М.А. Керчева, О.О. Пантелеев
С.В. Диль, А.А. Румянцева
Н.А. Белич, И.И. Елгин

ТЕХНОЛОГИЯ ОПТИМИЗАЦИИ
ПРИМЕНЕНИЯ
ВНУТРИОРТАЛЬНОЙ
БАЛЛОННОЙ
КОНТРАПУЛЬСАЦИИ
У ПАЦИЕНТОВ
ИНФАРКТ МИОКАРДА-
АССОЦИИРОВАННЫМ
ШОКОМ

300 лет Российской Академии наук



КАРДИОЛОГИЯ: НАУКА И ПРАКТИКА

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Т.П. Калашникова, Н.О. Каменщиков
Ю.К. Подкосяков, И.В. Кравченко
М.А. Тё, Е.А. Чурилина
М.С. Козулин, А.М. Бойко
Б.Н. Козлов, А.А. Боценко

ВЫСОКОДОЗНАЯ
ИНГАЛЯЦИОННАЯ
ТЕРАПИЯ ОКСИДОМ
АЗОТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
НОЗОКОМИАЛЬНЫХ
ПНЕВМОНИЙ

300 лет Российской Академии наук



КАРДИОЛОГИЯ: НАУКА И ПРАКТИКА

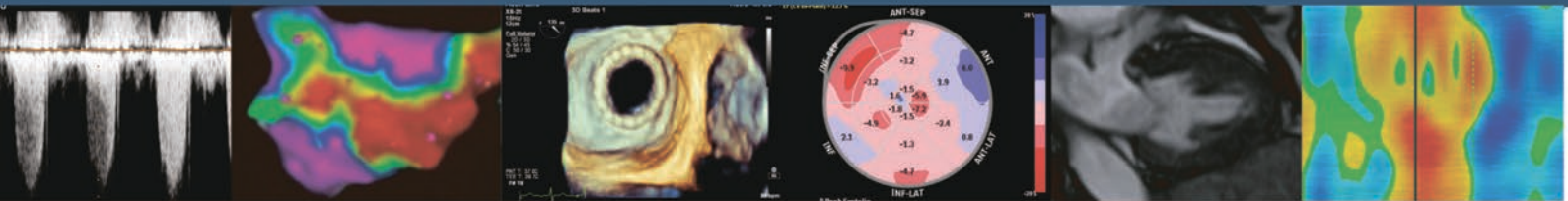
МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Р.Е. Баталов, Т.А. Атабеков
М.С. Хлынин, С.Н. Криволапов
А.В. Сморгон, С.В. Попов

СТИМУЛЯЦИЯ ЛЕВОЙ
НОЖКИ ПУЧКА ГИСА
У ПАЦИЕНТОВ
С ТЯЖЕЛОЙ
СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

300 лет Российской Академии наук





Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

1'2025
Том 40