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

2'2025
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, № 2, 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. 2, 2025

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

От редактора выпуска 9 From the editor of issue

От редакции 10 From the editorial office

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Попов С.В., Кан А., Граб А.Е., Нарыжная Н.В. 11
Сигнальные механизмы кардиопротекторного эффекта пептидных и непептидных агонистов опиоидных рецепторов при реперфузии сердца (обзор литературы)

Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Борукаев А.Ю., Костин А.А., Ищенко Р.В., Филимонов Д.А., Голубицкий К.О., Глебова А.Э. 21
Современные и будущие стратегии лечения эректильной дисфункции после нервосберегающей роботизированной радикальной простатэктомии (обзор литературы)

Попов В.В., Станкевич Ю.А., Богомякова О.Б., Тулупов А.А. 32
Arterial Spin Labeling:
Принципы и новые тенденции в реализации метода

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пичугин В.В., Дерюгина А.В., Селемир В.Д., Богуш А.В., Трофимов Р.Д., Старшов А.С., Сандалкин Е.В., Пахомов И.А., Жиляев С.А., Князева Е.А. 44
Исследование эффективности применения оксида азота во время и после операций на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения

Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Базарбекова Б.А., Панфилова Н.О. 53
Сравнительный анализ изменения размеров синусов Вальсальвы в среднесрочном периоде наблюдения после протезирования восходящей аорты и бикуспидального / трикуспидального аортального клапана

Закиржанов Н.Р., Валиахметов Р.В., Хазова Е.В. 62
Преимущество ретроюгулярного мини-продольного доступа с альтернативным дренированием раны при выполнении каротидной эндартерэктомии

Асадуллин И.Ш., Каменских М.С., Никитина Т.П., Ионова Т.И., Филиппов А.А., Ефремов С.М., Шматов Д.В. 71
Динамика качества жизни у пациентов кардиохирургического профиля в течение первого года после операций на открытом сердце: результаты одноцентрового наблюдательного исследования

Редькина И.Н., Суплотова Л.А., Бессонова М.И., Авдеева К.С., Ярославская Е.И., Петелина Т.И. 83
Вклад нарушений углеводного обмена в прогноз хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших поражение легких при COVID-19

Джаффарова О.Ю., Свинцова Л.И., Созинова Т.А., Врублевский А.В., Завадовский К.В., Гуля М.О., Картофелева Е.О., Якимова Е.В. 92
Анализ причин изменений сегмента ST на ЭКГ у детей: подходы к диагностике и лечению

Шипулин В.В., Гончикова Е.В., Байсак Д.М., Куницин С.А., Мочула А.В. 104
Возможности ЭКГ-синхронизированной сцинтиграфии миокарда в выявлении снижения резерва миокардиального кровотока у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий

Михайлова Л.В. , Филимонкина Ю.А. , Толмачева Е.О. , Абрамов Д.А. , Рафальский В.В. , Моисеева А.М. , Северин А.Е. , Белоусова Я.Д. 113
Анализ практики фармакотерапии у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда по результатам проспективного открытого исследования «ПРОМЕТЕЙ»

REVIEWS AND LECTURES

Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Popov S.V., Kan A., Grab A.E., Naryzhnaya N.V. 11
Signaling mechanisms of the cardioprotective effect of peptide and nonpeptide opioid receptor agonists in cardiac reperfusion (literature review)

Gritskevich A.A., Baitman T.P., Borukaev A.U., Kostin A.A., Ishchenko R.V., Philimonov D.A., Golubitski K.O., Glebova A.E. 21
Current and future strategies for managing erectile dysfunction following nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy (literature review)

Popov V.V., Stankevich Yu.A., Bogomyakova O.B., Tulupov A.A. 32
Arterial Spin Labeling:
Principles and current trends in the implementation of the method

CLINICAL INVESTIGATIONS

Pichugin V.V., Deryugina A.V., Selemir V.D., Bogush A.V., Trofimov R.D., Starshov A.S., Sandalkin E.V., Pakhomov I.A., Zhilyaev S.A., Knyazeva E.A. 44
Study of the effectiveness of nitric oxide use during and after heart valve surgery with cardiopulmonary bypass

Kozlov B.N, Panfilov D.S., Bazarbekova B.A., Panfilova N.O. 53
Comparative analysis of changes in the sizes of Valsalva sinuses at medium-term follow-up after prosthetics of the ascending aorta and bicuspid / tricuspid aortic valve

Zakirzhanov N.R., Valiakhmetov R.V., Khazova E.V. 62
Advantage of the retrojugular mini-longitudinal approach with alternative wound drainage in carotid endarterectomy

Asadullin I.S., Kamenskikh M.S., Nikitina T.P., Ionova T.I., Filippov A.A., Efremov S.M., Shmatov D.V. 71
Quality of life dynamics in cardiac surgery patients during the first year after open heart surgery: results of single center observational study

Redkina I.N., Suplotova L.A., Bessonova M.I., Avdeeva K.S., Yaroslavskaya E.I., Petelina T.I. 83
The impact of carbohydrate metabolism disorders on the prognosis of heart failure in PostCOVID-19 patients.

Dzhaffarova O.Yu., Svintsova L.I., Sozinova T.A., Vrublevsky A.V., Zavadovsky K.V., Gulya M.O., Kartofeleva E.O., Yakimova E.V. 92
Assessment of ST segment changes on ECG in children: approaches to diagnosis and treatment

Shipulin V.V., Gonchikova E.V., Baisak D.M., Kunitsin S.A., Mochula A.V. 104
Capabilities of gated myocardial perfusion imaging in detecting a decrease of myocardial blood flow reserve in patients with non-obstructive coronary artery disease.

Mikhailova L.V., Filimonkina Iu.A., Tolmacheva E.O., Abramov D.A., Rafalskiy V.V., Moiseeva A.M., Severin A.E., Belousova Ya.D. 113
Analysis of pharmacotherapy practice in patients after acute coronary syndrome at the outpatient stage of medical care based on the results of the prospective open study PROMETHEUS

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Успенский В.Е., Гуськова М.В., Сапранков В.Л., Торопова Я.Г., Минин С.А., Гурщенков А.В., Малашичева А.Б., Гордеев М.Л.
Применение устройства для позиционирования створок аортального клапана при клапаносохраняющем протезировании корня аорты с реимплантацией аортального клапана (экспериментальное исследование)

Калитин К.Ю., Муха О.Ю.
Антипсихотическая активность производного бензимидазола РУ-31 на моделях психоза у крыс

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Кузнецов М.С., Ахмедов Ш.Д., Шипулин В.В., Алямкин В.Е., Буховец И.Л., Гусакова А.Г., Афанасьева Н.Л., Козлов Б.Н.
Клинический опыт применения костной крошки для улучшения регенерации костной ткани грудины после срединной стернотомии у пациентов с высоким риском стернальной дегисценции в кардиохирургической практике

Комаров Р.Н., Ткачёв М.И., Боташев А.А., Васалатий И.М., Хассан М., Мурадова А.Д., Демченко А.В., Демченко К.И., Панеш Е.Б.
Аорто-митральное протезирование из правосторонней мини-торакотомии: первый случай в РФ

Марченко А.В., Мялюк П.А., Петрищев А.А., Самошина Ф.Б., Андрианова А.А., Белов В.А.
Хирургические операции на корне аорты в условиях работающего сердца: описание серии случаев

Тарасов Р.С., Данилович А.И., Шушпанников П.А.
Стентирование критической коарктации аорты у взрослого пациента с низкой фракцией выброса и легочной гипертензией: клинический случай

Алеманова Г.Д., Попова Л.Ю., Кириченко О.В., Погребнова Е.И.
Клинический случай токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла) в практике педиатра

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Каюмова М.М., Бессонова М.И., Гакова Е.И., Акимов А.М., Акимова Е.В.
Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в женских популяциях в зависимости от психосоциальных факторов с позиции исследований депрессии

ЦИФРОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Овчаренко Е.А., Онищенко П.С., Костюнин А.Е., Глушкова Т.В., Акентьева Т.Н., Борисова Н.Н., Фокеева М.П., Клышников К.Ю.
Автоматическая оптимизация протеза клапана сердца – подход на основе генетического алгоритма

Ронжин Л.В., Астанин П.А., Раузина С. Е., Ядгарова П. А., Зарубина Т. В.
Разработка сервиса для автоматического извлечения именованных сущностей из неструктурированных медицинских русскоязычных текстов

Шворoб Д.С., Васяева Т.А., Хрюкин Е.А., Папакина А.В.
Применение искусственного интеллекта в патологической анатомии

Кобринский Б.А., Благосклонов Н.А.
Система искусственного интеллекта для диагностики редких заболеваний: принципы построения и результаты клинической апробации

EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

122 **Uspensky V.E., Guskova M.V., Saprankov V.L., Toropova Ya.G., Minin S.A., Malashicheva A.B., Gordeev M.L.**
Application of the device for aortic valve cusps positioning in valve-sparing aortic root replacement with aortic valve reimplantation (experimental study)

133 **Kalitin K.Yu., Mukha O.Yu.**
Antipsychotic activity of benzimidazole derivative RU-31 in rat models of psychosis.

CLINICAL CASES

142 **Kuznetsov M.S., Akhmedov Sh.D., Shipulin V.V., Aljamkin V.E., Bukhovets I.L., Gusakova A.G., Kozlov B.N.**
Clinical experience of using osteoplastic material to improve the regeneration of sternum bone tissue after median sternotomy in patients with a high risk of sternal dehiscence in cardiac surgery practice

150 **Komarov R.N., Tkachev M.I., Botashev A.A., Vasalatii I.M., Hassan M., Muradova A.D., Demchenko A.V., Demchenko K.I., Panesh E.B.**
Aorto-mitral prosthesis from right-sided mini-thoracotomy: the first case in the Russian Federation.

159 **Marchenko A.V., Myalyuk P.A., Petrishchev A.A., Samoshina F.B., Andrianova A.A., Belov V.A.**
Aortic root surgery in the beating heart: a case series.

168 **Tarasov R.S., Danilovich A.I., Shushpannikov P.A.**
Stenting of critical aortic coarctation in adult patient with low ejection fraction and pulmonary hypertension: a clinical case

176 **Alemanova G.D., Popova L.Yu., Kirichenko O.V., Pogrebnova E.I.**
Clinical case of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) in pediatric practice

SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

183 **Kayumova M.M., Bessonova M.I., Gakova E.I., Akimov A.M., Akimova E.V.**
The risk of developing cardiovascular diseases in female populations depending on psychosocial factors from the perspective of depression research

DIGITAL TECHNOLOGIES IN MEDICINE AND HEALTHCARE

191 **Ovcharenko E.A., Onishchenko P.S., Kostyunin A.E., Glushkova T.V., Akentyeva T.N., Borisova N.N., Fokeeva M.P., Klyshnikov K.Yu.**
Automatic optimization of heart valve prosthesis – a genetic algorithm-based approach

201 **Ronzhin L.V., Astanin P.A., Rauzina S.E., Yadgarova P.A., Zarubina T.V.**
The development of a service for automatically recognizing medical concepts in Russian unstructured texts

211 **Shvorob D.S., Vasyaeva T.A., Khriukin E.A., Papakina A.V.**
Application of artificial intelligence in pathology (literature review)

218 **Kobrinskii B.A., Blagosklonov N.A.**
Artificial Intelligence System for Diagnosing Rare Diseases: Design Principles and Clinical Validation Results

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ / SCIENTIFIC EDITORS

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-jurevna
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&pubrole=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. Анфиногенова,
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-psihologicheskih-i-socialnih-problem.html
д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт терапии и профилактической 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
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. Дергилев,
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=410134b36618fffffff27c__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 Министерства 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 национальный 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 национальный 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 Министерства 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. Афтанас,
http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas
д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Сибирское 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-kpssz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html
д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем-сердечно-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 национальный 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.radcliffecardiology.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/physcellbio/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://gnicpm.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-сердечно-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

Jaroslaw 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, Российский национальный 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/puzyrev-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. Puzyrev,
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, Neshville, 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 Редакция Editorial office	634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а 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 Translater	А.П. Игнашина A.P. Ignashina
Менеджер Manager	Т.В. Тихонова T.V. Tikhonova
Оригинал-макет Original layout	И.Ю. Тимохина, А.А. Тимохин I.Yu. Timokhina, A.A. Timokhin
Тираж Circulation	500 экз. 500 copies
Типография Printing house	Журнал отпечатан на полиграфическом оборудовании Издательства Томского государственного университета 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36 Tomsk State University Publishing House 36, Lenina str., Tomsk, 634050, Russian Federation
Выход в свет Date of issue	30.06.2025 June, 30, 2025

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

От редактора выпуска

Глубокоуважаемые коллеги!

Очередной, второй выпуск «Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины» 2025 года посвящен целому ряду актуальных клинических и фундаментальных вопросов медицины.

Этот журнальный том открывают традиционно три обзорные статьи. Первый обзор литературы освещает аспекты важнейших механизмов кардиопротекции пептидных и непептидных агонистов опиоидных рецепторов при реперфузии сердца; вторая статья представляет современные взгляды на варианты лечения эректильной дисфункции после роботизированной простатэктомии, а третья посвящена технологиям количественной оценки кровотока при проведении магнитно-резонансной томографии.

Раздел оригинальных клинических исследований в большей степени занимают работы, посвященные кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. Коллектив исследователей из Нижнего Новгорода после введения оксида азота в экстракорпоральный контур при операциях на клапанах сердца выявил его положительное влияние на показатели оксидативного стресса после операции. Томские кардиохирурги в сравнительном аспекте рассматривают объем резекции аортальной стенки при стенозе аортального клапана с его двустворчатой и трехстворчатой анатомией в сочетании с аневризмой восходящей аорты у пациентов с умеренным расширением синусов Вальсальвы. Сосудистые хирурги из Татарстана демонстрируют улучшение результата каротидной эндартерэктомии при оригинальном мини-доступе и дренировании раны. Изучению динамики качества жизни и степени удовлетворенности пациентов результатами кардиохирургического лечения при ИБС и пороках сердца посвящена исследовательская работа из Санкт-Петербурга. Верификация причин изменений сегмента ST на ЭКГ у детей с анализом клинических данных для диагностических и лечебных стратегий стала темой представленного исследования детских кардиологов.

Кроме того, в оригинальных работах номера рассматриваются важнейшие вопросы фармакотерапии у больных после перенесенного инфаркта миокарда, сцинтиграфические технологии оценки резерва миокардиального кровотока у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий, анализ влияния статуса углеводного обмена на течение хронической сердечной недостаточности при COVID-19, влияние депрессии на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в женских популяциях.

Еще одной значимой частью выпуска стало описание интересных клинических случаев из практики сердечно-сосудистых хирургов Москвы, Томска, Перми, Кемерово, Оренбурга, которые без сомнения вызовут интерес читателей.

Экспериментальный раздел выпуска представлен двумя оригинальными статьями. Безусловно, актуальным является исследование коллег из Санкт-Петербурга по результатам применения оригинального устройства для позиционирования створок аортального клапана при его реимплантации. Также найдет своего читателя и работа, посвященная определению антипсихотической активности производного бензимидазола РУ-31 на моделях психоза у крыс.

Особый интерес в современном мире вызывают исследования по использованию искусственного интеллекта и цифровых технологий в медицине. В данном выпуске презентуются результаты изучения автоматической оптимизации протеза клапана сердца на основе генетического алгоритма, обсуждается применение искусственного интеллекта в патологической анатомии и для диагностики редких заболеваний, представляется разработанный сервис для автоматического извлечения именованных сущностей из неструктурированных медицинских русскоязычных текстов.

Завершая обзор, мы надеемся, что статьи и сообщения этого номера вызовут интерес широкого круга профессионалов и послужат поводом для размышлений, дискуссий и новых оригинальных научных работ. Мы благодарим всех авторов за интересные и содержательные публикации с пожеланиями новых достижений в их творческой деятельности!

Козлов Борис Николаевич, доктор медицинских наук
Руководитель отделения сердечно-сосудистой хирургии
НИИ кардиологии Томского НИМЦ

От редакции

Уважаемые коллеги!

Использование технологий искусственного интеллекта в различных областях нашей жизни в течение последних лет интенсифицировалось лавинообразно. Данный материал не имеет отношения к многочисленным интеллектуальным компонентам поисковых машин и сервисов, которые не относятся к генеративному искусственному интеллекту (генИИ) и не требуют запросов пользователей с описанием результата генерации. В настоящее время необходимо определиться, насколько допустимо участие инструментов и сервисов генИИ в подготовке авторами научных статей и в редакционно-издательском процессе.

Политика «Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины» в отношении генИИ базируется на следующих постулатах:

- коллектив авторов статьи состоит из людей, и никакая программа генИИ не может быть обозначена соавтором статьи, но может быть отмечена как внесшая вклад в работу над статьей;
- любой результат, полученный с помощью генИИ, обязательно должен быть критически оценен человеком;
- любое использование генИИ должно быть указано в рукописи статьи в соответствующем разделе;
- ответственность за информацию, полученную от генИИ, несет только человек, обратившийся с запросом к генИИ.

Текущая политика не является окончательной и будет актуализироваться в дальнейшем в зависимости от условий работы с генИИ и прогресса в этой области.

Политика в отношении использования авторами инструментов генИИ при создании рукописей

1. При создании рукописей авторы могут использовать инструменты генИИ **для повышения лингвистического качества текста.** Инструменты искусственного интеллекта (ИИ) должны использоваться под контролем человека, а результат генерации тщательно проверяться и редактироваться авторами, т. к. может содержать неточности, неполную информацию или быть предвзятым. При формировании ответа генИИ может использовать чужие идеи без надлежащей ссылки на источник – при этом авторы несут полную ответственность за содержание своей работы.
2. Использование генеративного ИИ для **создания, изменения любых фактических данных, в том числе изображений, для модификации объектов в изображениях не допускается.** Корректировки яркости, контрастности и цветового баланса допускаются, если они не искажают представленные данные. Допускается использование изображений, созданных инструментами генИИ, если это необходимо для иллюстрации текста или является частью методологии исследования (например, биомедицинская визуализация). В этом случае использованные инструменты генИИ должны быть подробно описаны в разделе «Методы» и в подрисуночных подписях.

Пример формулировки информации об использовании генИИ в разделе «Методы»: «Во время подготовки этой рукописи автор(-ы) использовали [НАЗВАНИЕ ИНСТРУМЕНТА/УСЛУГИ] для того, чтобы [ПРИЧИНА]. После использования этого инструмента/услуги автор(-ы) оценили и внесли необходимую коррекцию в контент, при этом берут на себя полную ответственность за содержание публикации».

Пример формулировки информации об использовании генИИ в подрисуночной подписи: «Во время подготовки этого рисунка автор(-ы) использовали [НАЗВАНИЕ ИНСТРУМЕНТА/УСЛУГИ] для того, чтобы [ПРИЧИНА]».

Политика в отношении использования рецензентами инструментов генИИ

1. Использование генИИ для содействия научному рецензированию не допускается, поскольку процесс рецензирования требует критического мышления и независимой оценки. Рецензенты несут полную ответственность за содержание своих рецензий.
2. Рецензируемые рукописи защищены авторским правом, а в редакционном процессе «Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины» принято двойное слепое рецензирование. Загрузка текстов рукописей и рецензий целиком или по частям в инструменты ИИ нарушает права интеллектуальной собственности и конфиденциальность рецензирования.
3. В случае, если рецензент хочет провести дополнительную проверку рукописи с использованием детекторов генИИ, ему следует сообщить об этом в редакцию журнала.

Ответственный секретарь
«Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины»
д-р мед. наук С.И. Карась

(cc) BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-11-20
УДК 616.127-005.8:616.12-008.318:615.275.4(048.8)

Сигнальные механизмы кардиопротекторного эффекта пептидных и непептидных агонистов опиоидных рецепторов при реперфузии сердца (обзор литературы)

А.В. Мухомедзянов, Л.Н. Маслов, С.В. Попов, А. Кан, А.Е. Граб, Н.В. Нарыжная

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

Аннотация

Внутригоспитальная смертность у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) составляет 5–8% и в последние годы не снижается. Одной из причин высокой летальности является реперфузионное повреждение сердца. Совершенно очевидно, что существует острая необходимость в разработке препаратов, способных эффективно снизить смертность при ОИМ. Такими препаратами могут стать опиоиды. Активация периферических μ2-, δ2-, κ1-опиоидных рецепторов (ОР) уменьшает размер инфаркта и улучшает сократимость при реперфузии. Периферические μ1-, δ1-, κ2-ОР не участвуют в регуляции толерантности сердца к реперфузионным повреждениям. В кардиопротекторном эффекте опиоидного посткондиционирования принимают участие PI3-киназа (phosphoinositide 3-kinase, PI3K), ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase-1/2), Akt-киназа, рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) и растворимая гуанилилциклаза (soluble guanylyl cyclase, sGC). Ингибирование GSK-3β (glycogen synthase kinase-3β) и JNK (c-jun NH2 amino-terminal kinase) вовлечено в опиоидное посткондиционирование, в отличие от Янус-киназы-2 (JAK2) и протеинкиназы А (PKA). Есть доказательства того, что гемоксигеназа-1 (HO-1) и NO-синтаза (NOS) также участвуют в опиоид-индуцированном посткондиционировании. Пептидные и непептидные агонисты μ2-, δ2-, κ1-ОР могут стать препаратами для лечения ОИМ.

Цель обзора: анализ сигнальных механизмов кардиопротекторного эффекта пептидных и непептидных агонистов ОР при реперфузии сердца. Поиск литературы по данному вопросу осуществлялся в базе данных PubMed с использованием запросов по следующим ключевым словам: opioid receptors, opioid receptor agonists, cardioprotective effect of opioid receptor agonists.

Ключевые слова: опиоиды; сердце; реперфузионное повреждение; размер инфаркта; киназы; гемоксигеназа-1; NO-синтаза.

Финансирование: исследование проведено при финансовой поддержке РНФ (грант № 23-65-10017) в рамках выполнения гос. задания № 122020300042-4 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Для цитирования: Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Попов С.В., Кан А., Граб А.Е., Нарыжная Н.В. Сигнальные механизмы кардиопротекторного эффекта пептидных и непептид¬ных агонистов опиоидных рецепторов при реперфузии сердца (обзор литературы). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(2):11–20. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-11-20

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

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-11-20

Signaling mechanisms of the cardioprotective effect of peptide and nonpeptide opioid receptor agonists in cardiac reperfusion (literature review)

Alexander V. Mukhomedzyanov, Leonid N. Maslov, Sergey V. Popov, Arthur Kan, Alexander E. Grab, Natalia V. Naryzhnaya

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

Abstract

In-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction (AMI) is 5% - 8% and has not decreased in recent years. One of the reasons for high mortality is reperfusion cardiac injury. It is quite obvious that there is an urgent need to develop drugs that can effectively reduce mortality in AMI. Opioids could become such drugs. The activation of peripheral μ2-, δ2-, κ1-opioid receptors (ORs) reduces the size of the infarction and improves contractility in reperfusion. Peripheral μ1-, δ1-, κ2-ORs is not involved in the regulation of cardiac tolerance to reperfusion injury. PI3-kinase (phosphoinositide 3-kinase), ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase-1/2), Akt-kinase, epidermal growth factor receptor (EGRF) and soluble guanylyl cyclase (sGC) are involved in the cardioprotective effect of opioid postconditioning. Inhibition of GSK-3β (glycogen synthase kinase-3β) and JNK (c-jun NH2 amino-terminal kinase) is involved in opioid postconditioning in contrast to Janus kinase-2 (JAK2) and protein kinase A (PKA). There is evidence that hemeoxygenase-1 (HO-1) and NO synthase (NOS) are also involved in opioid-induced postconditioning. Peptide and non-peptide μ2-, δ2-, κ1-OR agonists may become drugs for the treatment of AMI. Aim is to analyze signaling mechanisms of the cardioprotective effect of peptide and non-peptide opioid receptor agonists during cardiac reperfusion. A literature search was carried out in the PubMed database with queries “opioid receptors”, “opioid receptor agonists”, “cardioprotective effect of opioid receptor agonists”.

Keywords: opioids; heart; reperfusion injury; infarct size; kinases; hemeoxygenase-1; NO-synthase.

Funding: the study was conducted with the financial support of the Russian Science Foundation (grant No. 23-65-10017) as part of the implementation of state assignment No. 122020300042-4 of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

For citation: Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Popov S.V., Kan A., Grab A.E., Naryzhnaya N.V. Signaling mechanisms of the cardioprotective effect of peptide and nonpeptide opioid receptor agonists in cardiac reperfusion (literature review). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(2):11–20. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-11-20

Введение

За последние 10 лет не наблюдалось существенного снижения госпитальной смертности у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [1]. Первичное чрескожное коронарное вмешательство обеспечивает реканализацию инфаркт-связанной коронарной артерии в 95% случаев [2]. Однако, несмотря на это, пациенты умирают. Основной причиной смерти является реперфузионное повреждение сердца и последующий кардиогенный шок [3]. Наиболее перспективными препаратами могут стать опиоидные пептиды, которые не пересекают гематоэнцефалический барьер и поэтому, в отличие от других опиоидов, не вызывают тошноты, рвоты и угнетения дыхания. К подобным пептидам относится дельторфин II (рис. 1). Определенный интерес представляет непептидный агонист к-опиоидных рецепторов (ОР) ICI-199,441.

Агонисты ОР могут предотвратить ишемические и реперфузионные повреждения сердца [4]. Исследовательские группы под руководством G.J. Gross, J. Pei, Z. Chen и M.G. Irwin внесли наибольший вклад в изучение роли ОР в регуляции толерантности сердца к реперфузии. Каков молекулярный механизм их кардиопротекторного действия при реперфузии? В этом обзоре мы попытались ответить на этот вопрос, используя опубликованные данные и результаты собственных исследований.

Инфаркт-лимитирующий эффект опиоидов при реперфузии сердца

к-Опиоидные рецепторы. В экспериментах на крысах, у которых моделировали коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (120 мин), было показано, что внутривенное введение за 5 мин до реперфузии селективного агониста к1-ОР U50,488 (0,1 мг/кг) уменьшает соотношение зоны некроза / зоны риска (ЗН / ЗР) на 23% [5]. Стоит отметить, что введение U50,488 через 10 с после начала реперфузии не приводило к уменьшению размера инфаркта. Предварительное введение селективного антагониста к-ОР норбиналторфимина устраняло инфаркт-лимитирующий эффект U50,488 *in vivo*. В исследованиях на мышах также было продемонстрировано, что инфузия U50,488 (в конечной концентрации 100 нМ) в

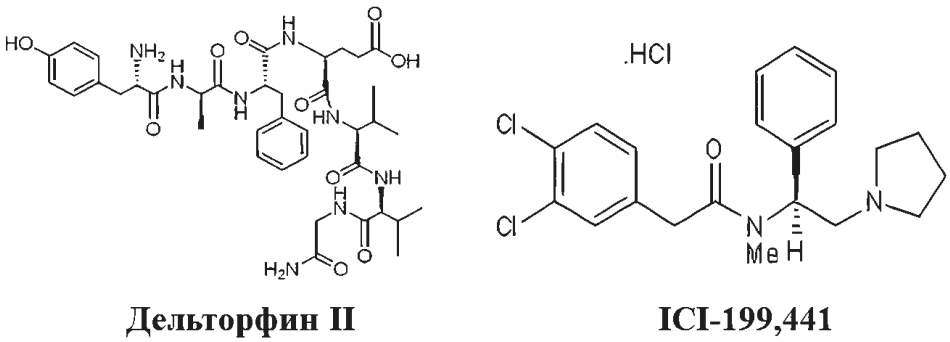


Рисунок 1. Структурные формулы агониста δ2-ОР дельторфина II и агониста к-ОР ICI-199,441
Figure 1. Structural formulas of the δ2-OR agonist deltorphin II and the κ-OR agonist ICI-199,441

начале реперфузии уменьшала размер инфаркта на 47% [5]. Известно, что в этой концентрации U50,488 стимулирует только к1-ОР [5]. В экспериментах на изолированном сердце крыс, подвергавшихся локальной ишемии (30 мин) и реперфузии (120 мин), U50,488 добавляли к перфузионному раствору за 5 мин до реперфузии в конечной концентрации 1 мкмоль/л, что приводило к ограничению размера инфаркта на 55% [6]. На модели коронарооккклюзии (30 мин) и реперфузии (180 мин) было показано, что внутривенное введение за 5 мин до начала реперфузии U50488 в дозе 1,5 мг/кг способствовало уменьшению размера инфаркта и уровня креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови [7]. Антагонист к-ОР норбиналторфимина устранял кардиопротекторный эффект U50488.

В другом исследовании крыс подвергали коронарооккклюзии (30 мин) и реперфузии (120 мин) [8]. Агонист к-ОР буторфанол (50 мкг/кг) вводили в начале реперфузии. Буторфанол уменьшил размер инфаркта на 44%. Селективный антагонист к-ОР норбиналторфимин полностью устранял инфаркт-лимитирующий эффект буторфанола [8]. Кардиопротекторный эффект буторфанола при реперфузии был подтвержден и другими исследователями [9].

В своих экспериментах мы воспроизводили у крыс коронарооккклюзию (45 мин) и реперфузию (120 мин) [10, 11]. Все опиоиды вводились за 5 мин до начала реперфузии. Селективный агонист к1-ОР U50,488 (1 мг/кг) и агонист μ- и к-ОР ICI 199,441 (0,1 мг/кг) уменьшали размер инфаркта на 48% [10]. Селективный антагонист к-ОР норбиналторфимин полностью устранял инфаркт-лимитирующий эффект обоих опиоидов. Агонист к-ОР U50488 в дозе 0,1 мг/кг и агонист к-ОР ICI 199441 в дозе 0,02 мг/кг не влияли на размер инфаркта [11]. Было обнаружено, что селективный агонист к2-ОР GR89696 (1 мг/кг) не влиял на размер инфаркта. Энантиомер (+)-U50,488 (1 мг/кг), который обладает низким сродством к к-ОР, не оказывал кардиопротекторного эффекта. Агонист периферических к-ОР ICI 204448 (4 мг/кг) также не уменьшал размер инфаркта [11]. Неселективный антагонист ОР налтрексон и антагонист периферических ОР налоксона метиодид полностью устраняли инфаркт-лимитирующий эффект U50,488 (1 мг/кг) в отличие от селективных антагонистов δ-ОР TIPP[ψ] и μ-ОР CTAP. Следовательно, активация периферических к1-ОР повышает толерантность сердца к реперфузии, в то время как к2-ОР не участвуют в регуляции толерантности сердца к реперфузии. Инфаркт-лимитирующий эффект стимуляции к1-ОР при реперфузии был подтвержден исследовательской группой под руководством профессора J. Pei [12].

μ- и δ-Опиоидные рецепторы. В экспериментах на крысах, у которых моделировали коронарооккклюзию (30 мин) и реперфузию (120 мин), было показано, что внутривенное введение за 5 мин до начала реперфузии агониста μ2-ОР эндоморфина-1 в дозе 50 мкг/кг (82 нмоль/кг) уменьшало размер инфаркта примерно на 50% и снижало уровень КФК-МВ в плазме [13]. Кардиопротекторный эффект эндоморфина-1 (50 мкг/кг) при реперфузии был подтвержден S. Wu и соавт. [14], Y.P. Huang и соавт. [15], а также нашей группой. В своих исследованиях на крысах мы моделировали коронарооккклюзию (45 мин) и реперфузию (120 мин). За 5 мин до реперфузии крысам мы вводили внутривенно либо агонист μ2-ОР эндоморфин-1 (4500 нмоль/кг), либо агонист μ1-ОР эндоморфин-2 (4500 нмоль/кг), либо агонист μ-ОР β-эндорфин (100 нмоль/кг) [16]. Оказалось, что ни один из агонистов μ-ОР не влиял на размер инфаркта в указанных дозах. Отсутствие эффекта наблюдалось и при использовании других агонистов μ-ОР: фентанила, DALDA, DAMGO. Кроме того, мы не обнаружили инфаркт-лимитирующий эффект у эндоморфина-2 в дозе 50 мкг/кг во время реперфузии. Следовательно, можно предположить, что активация μ2-ОР повышает толерантность сердца к реперфузии, а стимуляция μ1-ОР не оказывает кардиопротекторного эффекта. В другом исследовании было показано, что агонисты μ-ОР (DAMGO, морфин, ремифентанил) не оказывают инфаркт-лимитирующего эффекта, если их вводить (100 нмоль/л) перед ишемией изолированного сердца крысы [17].

Инфаркт-лимитирующий эффект эндоморфина-1 исчезал при увеличении его концентрации до 4500 нмоль/кг. С чем это может быть связано? Сообщалось, что эндоморфин-1 и эндоморфин-2 при увеличении их концентрации до 30 нмоль способны активировать к3-ОР [18]. Возможно, к3-ОР играют отрицательную роль в регуляции толерантности сердца к реперфузии, поэтому увеличение дозы эндоморфина-1 приводит к исчезновению его инфаркт-лимитирующего эффекта.

Следует отметить, что исчезновение или ослабление кардиопротекторного эффекта с увеличением дозы и концентрации наблюдается и у других опиоидов, например, у суфентанила [19], морфина [20] или DADLE [21]. Показано, что исчезновение кардиопротекторного эффекта DADLE является следствием активации к-ОР [21].

 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-11-20

Морфин ограничивал размер инфаркта в дозе 0,3 мг/кг, но этот эффект исчезал при увеличении его дозы до 3 мг/кг [20]. Инфузия ремифентанила в дозе 20 мкг/кг/мин (42 нмоль/кг/мин) во время реперфузии усугубляла реперфузионное повреждение сердца у крыс [22]. К сожалению, исследователи не измеряли уровень ремифентанила в плазме и содержание ремифентанила в ткани миокарда, поэтому неизвестно, какая концентрация ремифентанила действовала на сердце.

Известно, что активация δ1-ОР участвует в инфаркт-лимитирующем эффекте морфина при реперфузии [23]. Сообщалось, что предварительное введение селективного δ1-ОР агониста TAN-67 (10 мг/кг) уменьшает размер инфаркта у крыс с коронарооккклюзией и реперфузией [24]. Селективный антагонист δ1-ОР BNTX устраняет инфаркт-лимитирующий эффект TAN-67. Предварительное введение (-)-TAN-67 (1 мкмоль/л) повышает толерантность изолированных кардиомиоцитов к гипоксии [25]. Этот эффект был устранен селективным антагонистом δ1-опиоидных рецепторов BNTX [25]. Следует отметить, что TAN-67 имеет очень высокое сродство к δ-ОР (Ki = 0,7 нмоль) [26], поэтому неясно, почему для повышения толерантности кардиомиоцитов к ишемии / реперфузии потребовалась столь высокая концентрация и такая высокая доза TAN-67. Морфин имеет Ki = 49 нмоль для δ-ОР [27]; он проявляет кардиопротекторный эффект в дозе 0,3 мг/кг. Возможно, что TAN-67 оказывает инфаркт-лимитирующий эффект in vivo за счет активации центральных δ1-ОР. Вероятно, что TAN-67 повышает толерантность кардиомиоцитов к ишемии, но не к реперфузии.

В своих исследованиях на крысах мы моделировали коронарооккклюзию (45 мин) и реперфузию (120 мин). Животным за 10 мин до начала реперфузии вводили антагонисты ОР, а за 5 мин до реперфузии – агонисты ОР. Было обнаружено, что селективный агонист δ-ОР BW373U86 в дозе 1 мг/кг снижал соотношение ЗН / ЗР [28]. Селективный агонист δ1-ОР DPDPE, который использовали в дозах 0,1 или 0,969 мг/кг соответственно, не влиял на размер инфаркта [28]. Гематоэнцефалический барьер является серьезным препятствием для проникновения большинства гидрофильных пептидов в мозг. По-видимому, DPDPE в указанных дозах способен активировать только периферические ОР. В свою очередь селективный агонист δ2-ОР дельторфин II (0,12 мг/кг) ограничивал размер инфаркта в 2 раза. Предполагаемый агонист δ-ОР p-Cl-Phe-DPDPE (1 мг/кг) уменьшал размер инфаркта на 40% [28]. Неселективный антагонист ОР налтрексон и антагонист периферических ОР налоксона метиодид устраняли инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II, как и селективный антагонист δ-ОР TIIP[ψ], селективный антагонист δ2-ОР налтрибен [28]. При этом селективный антагонист μ-ОР CTAP, селективный антагонист δ1-ОР BNTX и селективный антагонист к-ОР норбиналторфимин не изменяли кардиопротекцию, индуцированную дельторфином II [28]. Кроме того, мы установили, что дельторфин II повышает толерантность изолированного сердца крысы к реперфузии и защищает изолированные кардиомиоциты крысы от реоксигенационного повреждения [28]. Цитопротекторный эффект дельторфина II был связан с активацией δ2-ОР на кардиомиоцитах [28].

Эти результаты показали, что активация периферических δ2-ОР повышает толерантность сердца к реперфузии. Эти δ2-ОР, по всей видимости, располагаются на кардиомиоцитах.

Таким образом, активация периферических μ2-ОР, δ2-ОР и к1-ОР повышает толерантность сердца к реперфузии. Периферические δ1- и к2-ОР не участвуют в регуляции резистентности сердца к реперфузии. Возможно, активация к3-ОР усугубляет реперфузионное повреждение сердца.

Агонисты опиоидных рецепторов и сократимость сердца при реперфузии

Как уже говорилось выше, основной причиной смерти при ОИМ является кардиогенный шок [3]. Могут ли агонисты ОР предотвратить возникновение кардиогенного шока после восстановления коронарного кровотока?

В экспериментах на изолированном сердце крыс, которые подвергали глобальной ишемии (45 мин) и реперфузии (60 мин), было показано, что посткондиционирование морфином (0,3, 3,0 и 30 мкмоль/л) вызывало повышение давления, развиваемое левым желудочком сердца [29]. Неселективный антагонист ОР налоксон (10 мкмоль/л) и селективный антагонист к-ОР норбиналторфимин (5 мкмоль/л) устраняли положительный инотропный эффект морфина при реперфузии. При этом селективный антагонист δ-ОР налтриндол (5 мкмоль/л) не влиял на положительный инотропный эффект морфина [29]. Следовательно, к-ОР участвуют в индуцированном морфином улучшении сократимости миокарда после восстановления коронарного кровотока. В другом исследовании на изолированном сердце мыши, которое подвергалось глобальной ишемии (25 мин) и реперфузии (45 мин), было обнаружено, что селективный агонист к1-ОР U50,488 (1 мкмоль/л) увеличивал давление, развиваемое левым желудочком сердца, при реперфузии [5]. Селективный агонист μ2-ОР эндоморфин-1 (50 мкг/кг) также увеличивал сократимость сердца у крыс при реперфузии [13]. Посткондиционирование, индуцированное ремифентанилом (210 нмоль/л), способствовало увеличению сердечного выброса в исследовании на изолированном сердце крысы, подвергнутом глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (80 мин) [30]. Неселективный агонист ОР оксикодон (0,3 мг/кг) вводили крысам за 5 мин до реперфузии [31]. Оксикодон уменьшал размер инфаркта и улучшал сократимость при реперфузии [31]. Селективный агонист μ2-ОР эндоморфин-1 или селективный агонист δ2-ОР дельторфин II добавляли в перфузионный раствор одновременно с восстановлением коронарного кровотока. Оба опиоидных пептида увеличивали давление, развиваемое левым желудочком сердца, при реперфузии.

Однако не все исследователи смогли обнаружить вызванное опиоидами улучшение сократимости при реперфузии. Так, в эксперименте на изолированном сердце крыс было показано, что использование морфина в конечной концентрации 1 мкмоль/л не улучшает сократимость сердца при реперфузии [32]. Посткондиционирование ремифентанилом (1, 5, 10 или 20 мкг/кг/мин в течение 5 мин) снижало сократимость миокарда у крыс при реперфузии [33]. Селективный агонист δ-ОР дельторфин D (1 мкмоль/л) не улучшал сократимость изолированного свиного сердца при реперфузии после гипотермической глобальной ишемии (80 мин), но снижал уровень лактата в ткани миокарда и частоту возникновения аритмий [34].

Таким образом, эти данные показывают, что активация μ2-ОР, δ2-ОР и к1-ОР улучшает сократимость миокарда после восстановления коронарной перфузии.

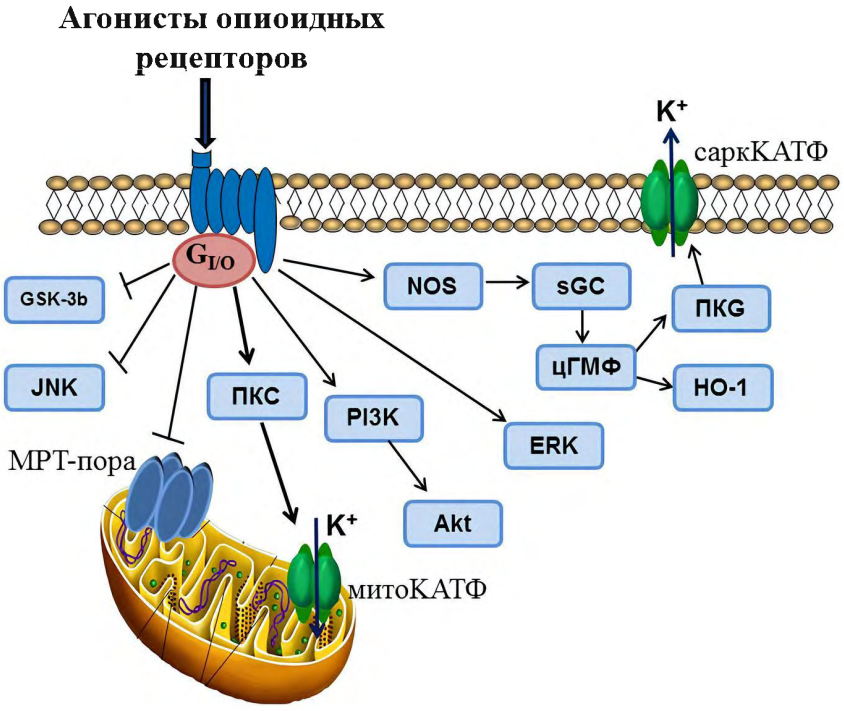


Рисунок 2. Гипотетическая схема внутриклеточного механизма кардиопротекторного эффекта агонистов опиоидных рецепторов
Примечание: Akt – Akt-киназа, ERK1/2 – extracellular signal-regulated kinases-1/2, GSK3β – glycogen synthase kinase-3β, HO-1 – гемоксигеназа-1, JNK – c-jun NH2 amino-terminal kinase, NOS – NO-синтаза, PI3K– фосфоинозитол-3-киназа, sGC – растворимая гуанилатциклаза, ПКС – протеинкиназа С, ПКG – протеинкиназа G, митоКАТФ – митохондриальные КАТФ-каналы, МРТ-пора - mitochondrial permeability transition pore, саркКАТФ – сарколеммальные КАТФ-каналы, цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.
Figure 2. Hypothetical scheme of the intracellular mechanism of the cardioprotective effect of opioid receptor agonists
Note: Akt – Akt-kinase, ERK1/2 – extracellular signal-regulated kinases-1/2, GSK3β – glycogen synthase kinase-3β, HO-1 – heme oxygenase-1, JNK – c-jun NH2 amino-terminal kinase, NOS – NO-synthase, PI3K – phosphoinositide 3-kinase, sGC – soluble guanylyl cyclase, PKC – protein kinase C, PKG – protein kinase G, mitoKATP – mitochondrial KATP channels, MPT-pore - mitochondrial permeability transition pore, sarcKATP – sarcolemmal KATP channels, cGMP – cyclic guanosine monophosphate.

Роль киназ в кардиопротекторном эффекте опиоидов

Киназы играют важную роль во внутриклеточной передаче сигналов между рецепторами, сопряженными с G-белками, и внутриклеточными структурами [35]. Они же принимают участие в кардиопротекторном действии опиоидов при реперфузии (рис. 2).

Инъекция селективного агониста δ-ОР BW373U86 за 5 мин до реперфузии уменьшила размер инфаркта у крыс с окклюзией коронарной артерии (ОКА) и реперфузией [36]. Эффект BW373U86 был устранен при применении селективного ингибитора PI3-киназы (PI3K, phosphoinositide 3-kinase) вортманнина. Инфаркт-лимитирующий эффект селективного агониста κ1-ОР U50,488 при реперфузии сердца крысы in vivo также устранялся предварительным введением вортманнина [7]. Кардиопротекторный эффект селективного агониста δ2-ОР дельторфина II при реперфузии не проявлялся при использовании вортманнина [37, 38]. Таким образом, PI3K участвует в кардиопротекторном действии агонистов κ1-ОР и δ2-ОР при реперфузии (таблица).

Инфаркт-лимитирующий эффект агониста δ-ОР DADLE при реперфузии изолированного сердца кролика сопровождался фосфорилированием (активацией) ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase-1/2) и Akt-киназы [39]. Ингибитор MEK1/2 (mitogen-activated protein kinase 1/2) и ERK1/2 PD98059 устранял кардиопротекторный эффект U50,488, который индуцировал фосфорилирование ERK1/2 и Akt [6]. В экспериментах на изолированном сердце крысы, подвергнутом региональной ишемии и реперфузии, посткондиционирование опиоидом ремифентанилом увеличивало фосфорилирование ERK1/2 [30]. Известно, что морфин способен повышать толерантность изолированного сердца к реперфузии и вызывать фосфорилирование ERK1/2 [40]. Этот эффект устранялся введением ингибитора PD98059. Кардиопротекторный эффект опиоида суфентанила также опосредован стимуляцией ERK1/2 [41]. В своих исследованиях мы обнаружили, что ERK1/2 участвует в механизме инфаркт-лимитирующего эффекта пептидного агониста δ2-ОР дельторфина II [28, 37, 38]. Следовательно, ERK1/2 участвует в посткондиционировании, вызванном опиоидами.

Показано, что ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) AG1478 устранял кардиопротекторный эффект DADLE при реперфузии. Исследователи предположили, что DADLE защищает сердце от реперфузии посредством трансактивации EGFR [39]. В другом исследовании морфин защищал культуру кардиомиобластов H9c2 от реоксигенационного повреждения посредством активации EGFR [42]. Следовательно, EGFR может участвовать в опиоидном посткондиционировании.

В 2007 г. были опубликованы косвенные доказательства участия GSK3β (glycogen synthase kinase-3β) в кардиопротекторном эффекте опиоидов при реперфузии [35]. Посткондиционирование суфентанилом сопровождается фосфорилированием (инактивацией) GSK3β [43]. Использование ремифентанила при гипоксии / реоксигенации клеток H9c2 способствует фосфорилированию GSK3β [44]. Следует отметить, что фосфорилирование GSK3β повышает толерантность сердца к ишемии / реперфузии [45]. Таким образом, инактивация GSK3β может участвовать в опиоидном посткондиционировании.

В экспериментах на крысах было показано, что хелеритрин (ингибитор протеинкиназы С (PKC)) и роттлерин (селективный ингибитор PKCδ) полностью устранили инфаркт-лимитирующий эффект агониста δ2-ОР дельторфина II [37]. Кроме того, было обнаружено, что εV1-2, селективный ингибитор PKCε устранял кардиопротекторный эффект морфина на изолированном сердце крысы [28]. Следовательно, стимуляция δ2-ОР повышает толе-

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-11-20

Таблица. Сигнальный механизм инфаркт-лимитирующего действия агонистов опиоидных рецепторов при реперфузии
Table. Signaling mechanism of infarct-limiting effect of opioid receptor agonists in reperfusion

Опиоид	Животное/ клетки	Фермент	Модель	Эффект	Ссылка
Агонист δ-ОР BW373U86	Крысы	PI3K	ОКА/Р	Активация	[7]
Агонист к1-ОР U50,488	Крысы	PI3K	ОКА/Р	Активация	[8]
Агонист δ2-ОР дельторфин II	Крысы	PI3K	ОКА/Р	Активация	[9]
Агонист δ-ОР DADLE	Кролики	ERK1/2	ИС	Активация	[11]
Агонист δ-ОР DADLE	Крысы	Akt	ОКА/Р	Активация	[11]
Агонист к1-ОР U50,488	Крысы	ERK1/2	ИС	Активация	[12]
Агонист к1-ОР U50,488	Крысы	Akt	ИС	Активация	[12]
Агонист μ-ОР ре-мифентанил	Крысы	ERK1/2	ИС	Активация	[13]
Агонист ОР мор-фин	Крысы	ERK1/2	ИС	Активация	[14]
Агонист ОР су-фентанил	Крысы	ERK1/2	ОКА/Р	Активация	[15]
Агонист δ2-ОР дельторфин II	Крысы	ERK1/2	ОКА/Р	Активация	[9]
Агонист δ-ОР DADLE	Кролики	EGFR	ИС	Активация	[11]
Агонист ОР мор-фин	PKCε H9c2	EGFR	Г/Р	Активация	[17]
Агонист δ-ОР BW373U86	Крысы	GSK3β	ОКА/Р	Ингибирование	[7]
Агонист ОР су-фентанил	Крысы	GSK3β	ОКА/Р	Ингибирование	[18]
Агонист μ-ОР ре-мифентанил	H9c2	GSK3β	Г/Р	Ингибирование	[19]
Агонист ОР мор-фин	Крысы	PKCε	ИС	Активация	[14]
Агонист δ1-ОР дельторфин II	Крысы	PKCδ	ОКА/Р	Активация	[9]
Агонист ОР мор-фин	Крысы	JNK	ИС	Ингибирование	[14]
Агонист к-ОР бу-тарфонол	Крысы	JNK	ОКА/Р	Ингибирование	[22]
Агонист к1-ОР U50,488	Крысы	AMPK	ОКА/Р	Активация	[23]
Агонист к1-ОР U50,488	H9c2	AMPK	Г/Р	Активация	[24]
Агонист δ1-ОР дельторфин II	Крысы	AMPK	ОКА/Р	Нет эффекта	[9]
Агонист δ1-ОР дельторфин II	Крысы	cGC	ОКА/Р	Активация	[9]
Агонист δ1-ОР дельторфин II	Крысы	cAMP	ОКА/Р	Увеличение	[9]
Агонист δ1-ОР дельторфин II	Крысы	PKA	ОКА/Р	Нет эффекта	[9]
Агонист δ1-ОР дельторфин II	Крысы	cAMP	ОКА/Р	Нет эффекта	[9]
Агонист δ1-ОР дельторфин II	Крысы	JAK2	ОКА/Р	Нет эффекта	[9]
Агонист δ-ОР SNC-121	Крысы	АФК	ОКА/Р	Увеличение	[25]
Агонист δ1-ОР дельторфин II	Крысы	АФК	ОКА/Р	Нет эффекта	[9]
Агонист δ1-ОР дельторфин II	Крысы	NOS	ОКА/Р	Нет эффекта	[9]
Агонист к1-ОР U50,488	Крысы	NOS	ОКА/Р	Активация	[8]
Агонист ОР мор-фин	Трабекулы человека	NOS	Г/Р	Активация	[27]
Агонист к1-ОР U50,488	Крысы	NOS	ОКА/Р	Активация	[23]
Агонист к1-ОР U50,488	Крысы	HO-1	ОКА/Р	Активация	[28]

Примечание: Akt – Akt-киназа, AMPK – AMP-активируемая протеинкиназа, EGFR – рецептор эпидермального фактора роста, ERK1/2 – extracellular signal-regulated kinases-1/2, GSK3β – glycogen synthase kinase-3β, HO-1 – гемоксигеназа-1, JAK2 – янус-киназа 2, JNK – c-jun NH2 amino-terminal kinase, NOS – NO-синтаза, PI3K– фосфоинозитол-3-киназа, PKA – протеинкиназа A, PKC – протеинкиназа C, sGC – растворимая гуанилатциклаза, АФК – активные формы кислорода, Г/Р – гипоксия /реоксигенация, ИС – изолированное сердце, ОКА/Р – окклюзия коронарной артерии / реперфузия.

рантность сердца к реперфузии посредством активации PKCδ. Кроме того, PKCε участвует в кардиопротекторном эффекте морфина.

В экспериментах на изолированном сердце крысы изучалась роль c-jun NH2-терминальной киназы (c-jun NH2 amino-terminal kinase, JNK) и митоген-активируемой протеинкиназы p38 в посткондиционировании морфином при ишемии / реперфузии [46]. Следует отметить, что JNK играет отрицательную роль в регуляции толерантности сердца к ишемии / реперфузии, сопровождающихся увеличением фосфорилирования JNK и p38 [45]. Посткондиционирование морфином уменьшало активацию (фосфорилирование) JNK и p38 [46]. В исследовании на крысах с ОКА (30 мин) и реперфузией (6 ч) буторфанол, агонист к-ОР, способствовал уменьшению размера инфаркта и фосфорилированию p38 и JNK [9]. Эти данные показали, что ингибирование JNK может участвовать в опиоидном посткондиционировании путем стимуляции к-ОР.

Известно, что стимуляция АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK) способствует повышению толерантности сердца к ишемии / реперфузии [45]. Агонист к1-ОР U50,488 повышает толерантность сердца к реперфузии за счет стимулирования фосфорилирования AMPK [12]. Compound C, ингибитор AMPK, блокировал эффект U50,488 [12]. В экспериментах на культуре клеток H9c2, подвергнутых реоксигенации гипоксии, U50,488 вызывал

фосфорилирование AMPK, которое устранялось добавлением в среду инкубации compound C [12]. Вместе с тем нами было показано, что AMPK не участвует в постконди-ционировании сердца дельторфином II [37]. Таким образом, AMPK участвует в инфаркт-лимитирующем эффекте стимуляции к1-ОР, но не задействована в кардиопротекторном эффекте стимуляции δ2-ОР.

Активируемая цАМФ протеинкиназа А (PKA) участвует в кардиопротекторном эффекте прекондиционирования [45]. Было обнаружено, что ингибитор PKA H-89 не влияет на инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II [28, 37]. Стоит отметить, что дельторфин II не оказывал влияния на уровень цАМФ в области риска (зона ишемии / реперфузии) при возобновлении коронарного кровотока в миокарде после коронарооккклюзии [28, 37]. Янус-киназа 2 (Janus kinase 2, JAK2) участвует в кардиопротекторном эффекте как пре-, так и постконди-ционирования [43]. AG490 (ингибитор JAK2) не устранял кардиопротекторный эффект дельторфина II при реперфузии [28, 37].

Подводя итог, можно заключить, что активация PI3K, Akt, ERK1/2, PKC, EGFR участвует в опиоидном постконди-ционировании. AMPK принимает участие в кардиопротекторном эффекте стимуляции к1-ОР. Имеются данные, что ингибирование JNK и GSK3β задействовано в опиоидном постконди-ционировании. Возможно, что JAK2 и PKA не участвуют в опиоидном постконди-ционировании.

Растворимая гуанилилциклаза

Активируемая цГМФ протеинкиназа G (PKG) и чувствительная к NO растворимая гуанилатциклаза (soluble guanylyl cyclase, sGC) участвуют в кардиопротекторном эффекте как пре-, так и постконди-ционирования [45]. Постконди-ционирование дельторфином II вызывало увеличение содержания цГМФ в зоне риска у крыс с ОКА (45 мин) и реперфузией (120 мин) [7]. ODQ, ингибитор sGC, устранял инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II [28, 37]. Эти результаты показывают, что sGC, цГМФ и, вероятно, PKG участвуют в постконди-ционировании миокарда дельторфином II.

Роль активных форм кислорода в инфаркт-лимитирующем эффекте опиоидов

Обнаружено, что морфин, в концентрации 100 нмоль/л, индуцирует выработку АФК в клетках H9c2 [28]. Могут ли эти АФК защитить сердце от реперфузионного повреждения? В экспериментах на крысах с моделированием коронарооккклюзии (30 мин) и реперфузии (120 мин) использовали агонист δ-ОР SNC-121 (10 мг/кг), который вводили за 5 мин до начала реперфузии. Он уменьшал размер инфаркта; этот эффект устранялся предварительным введением 2-меркаптопропионилглицина (2-МПГ), который является «ловушкой» АФК [47]. Постконди-ционирование миокарда дельторфином II уменьшало размер инфаркта, а введение 2-МПГ не влияло на инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II. Следует отметить, что кардиопротекторный эффект SNC-121 может быть независим от стимуляции опиоидных рецепторов [48].

Таким образом, роль АФК в кардиопротекторном эффекте опиоидов при реперфузии остается недостаточно изученной.

Роль NO-синтазы в инфаркт-лимитирующем эффекте опиоидов

Показано, что NO-синтаза (NOS) участвует в отсроченном прекондиционировании [45]. Обнаружено, что L-NAME, ингибитор NOS, устраняет инфаркт-лимитирующий эффект U50,488 при реперфузии сердца [7]. В экспериментах на трабекулах правого предсердия человека, подвергавшихся воздействию ишемии / реперфузии, введение морфина уменьшало повреждение трабекул при реоксигенации. Данный эффект отсутствовал при использовании ингибитора NOS L-NAME [49]. U50,488 повышал толерантность сердца к реперфузии у крыс с коронарооккклюзией (30 мин) и реперфузией (120 мин) [12]. L-NAME устранял этот эффект U50,488 [12]. В своих экспериментах мы показали, что NOS не участвует в механизме кардиопротекторного эффекта дельторфина II [37, 38].

Таким образом, NOS участвует в к1-ОР-опосредованном постконди-ционировании, но не участвовал в δ2-ОР-опосредованном постконди-ционировании.

Роль гемоксигеназы-1 в инфаркт-лимитирующем эффекте опиоидов

Известно, что гемоксигеназа-1 (НО-1) участвует в регуляции толерантности сердца к ишемии / реперфузии [45]. Ингибитор НО-1 цинк-протопорфирин-IX устранял инфаркт-редуцирующий эффект постконди-ционирования агонистом к1-ОР U50,488 у крыс с ОКА (30 мин) и реперфузией [50]. Следует отметить, что CO•, синтезируемый НО-1, может активировать sGC как и NO• . Как упоминалось выше, ингибитор NOS L-NAME не влиял на постконди-ционирование, вызванное введением дельторфина II [37, 38]. Однако дельторфин II вызывал повышение уровня цГМФ в миокарде и активировал sGC [37]. Мы предполагаем, что НО-1 и CO• участвуют в постконди-ционировании сердца дельторфином II и в кардиопротекторном эффекте стимуляции к1-ОР.

Заключение

Установлено, что активация периферических μ2-, δ2- и к1-ОР повышает толерантность сердца к реперфузионному повреждению и уменьшает размер инфаркта после восстановления коронарного кровотока. По всей видимости, эти ОР локализуются в кардиомиоцитах, поскольку кардиопротекция воспроизводима на изолированном сердце и изолированных кардиомиоцитах. Активация периферических μ1-, δ1- и к2-ОР не влияла на толерантность сердца к реперфузионному повреждению. Стимуляция μ2-ОР, δ2-ОР и к1-ОР улучшает сократимость при реперфузии. Активация PI3K, ERK1/2, EGFR, ПКС, sGC и ингибирование JNK и GSK3β участвуют в опиоидном постконди-ционировании. JAK2 и PKA не принимают участия в инфаркт-лимитирующем эффекте опиоидов. Роль AMPK в опиоидной кардиопротекции, а также роль АФК в сигнальном механизме кардиопротективного эффекта опиоидов при реперфузии требуют дальнейшего изучения. NOS участвует в к1-ОР-, но не в δ2-ОР-опосредованном постконди-ционировании. НО-1 вовлечена в кардиопротективный эффект стимуляции к1-ОР.

Таким образом, опиоиды могут стать лекарственными средствами для лечения ОИМ. Наиболее перспективными препаратами могут являться опиоидные пептиды, которые не пересекают гематоэнцефалический барьер и поэтому, в отличие от других опиоидов, не вызывают тошноты, рвоты и угнетения дыхания.

Литература / References

1. Ashraf S., Farooq U., Shahbaz A., Khalique 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(1Pt B):102049. https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102049
2. McCartney P.J., Berry C. Redefining successful primary PCI. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2019;20(2):133–135. https://doi.org/10.1093/ehjci/jey159
3. Пантелеев О.О., Рябов В.В. Кардиогенный шок – что нового? *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(4):45–51.
   Panteleev O.O., Ryabov V.V. Cardiogenic shock: What's new? *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(4):45–51. (In Russ.). https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-45-51
4. Maslov L.N., Khaliulin I., Oeltgen P.R., Naryzhnaya N.V., Pei J.M., Brown S.A. et al. Prospects for creation of cardioprotective and antiarrhythmic drugs based on opioid receptor agonists. *Med. Res. Rev*. 2016;36(5):871–923. https://doi.org/10.1002/med.21395
5. Peart J.N., Gross E.R., Reichelt M.E., Hsu A., Headrick J.P., Gross G.J. Activation of kappa-opioid receptors at reperfusion affords cardioprotection in both rat and mouse hearts. *Basic Res. Cardiol*. 2008;103(5):454–463. https://doi.org/10.1007/s00395-008-0726-z
6. Kim J.H., Jang Y.H., Chun K.J., Kim J., Park Y.H., Kim J.S. et al. Kappa-opioid receptor activation during reperfusion limits myocardial infarction via ERK1/2 activation in isolated rat hearts. *Korean J. Anesthesiol*. 2011;60(5):351–356. https://doi.org/10.4097/kjae.2011.60.5.351
7. Wu X., Zhang B., Fan R., Zhao L., Wang Y., Zhang S. et al. U50,488H inhibits neutrophil accumulation and TNF-alpha induction induced by ischemia-reperfusion in rat heart. *Cytokine*. 2011;56(2):503–507. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.07.015
8. Wu Y., Wan J., Zhen W.Z., Chen L.F., Zhan J., Ke J.J. et al. The effect of butorphanol postconditioning on myocardial ischaemia reperfusion injury in rats. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg*. 2014;18(3):308–312. https://doi.org/10.1093/icvts/ivt516
9. Huang L.H., Li J., Gu J.P., Qu M.X., Yu J., Wang Z.Y. Butorphanol attenuates myocardial ischemia reperfusion injury through inhibiting mitochondria-mediated apoptosis in mice. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2018;22(6):1819–1824. https://doi.org/10.26355/eurrev_201803_14601
10. Mukhomedzyanov A.V., Tsibulnikov S.Y., Maslov L.N. Comparative Analysis of infarct size limiting activity of κ-opioid receptor agonists in in vivo reperfused heart. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2021;170(5):594–597. https://doi.org/10.1007/s10517-021-05113-7
11. Popov S.V., Mukhomedzyanov A.V., Tsibulnikov S.Y., Khaliulin I., Oeltgen P.R., Rajendra Prasad N. et al. Activation of peripheral opioid κ1 receptor prevents cardiac reperfusion injury. *Physiol. Res*. 2021;523–531. https://doi.org/10.33549/physiolres.934646
12. Tian X., Zhou Y., Wang Y., Zhang S., Feng J., Wang X. et al. Mitochondrial dysfunction and apoptosis are attenuated on kappa-opioid receptor activation through AMPK/GSK-3beta pathway after myocardial ischemia and reperfusion. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2019;73(2):70–81. https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000635
13. Zhang W.P., Zong Q.F., Gao Q., Yu Y., Gu X.Y., Wang Y. et al. Effects of endomorphin-1 postconditioning on myocardial ischemia/reperfusion injury and myocardial cell apoptosis in a rat model. *Mol. Med. Rep*. 2016;14(4):3992–3998. https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5695
14. Wu S., Zhang L., Fan H., Huang Y., Zong Q., Gao Q. et al. PI3K/Akt signaling pathway mediates the protective effect of endomorphin-1 postconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2021;41(6):870–875. https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2021.06.09
15. Huang Y.P., Yang T.H., Jin Z.Y., Wang Y., Ye H.W., Gao Q. et al. Role of mitochondrial permeability transition pore in mediating the effect of endomorphin-1 postconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2018;38(5):547–553. https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-4254.2018.05.07
16. Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Tsibulnikov S.Y., Pei J.M. Endomorphins and β-endorphin do not affect heart tolerance to the pathogenic effect of reperfusion. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2016;162(1):23–26. https://doi.org/10.1007/s10517-016-3535-7
17. He S.F., Jin S.Y., Yang W., Pan Y.L., Huang J., Zhang S.J. et al. Cardiac μ-opioid receptor contributes to opioid-induced cardioprotection in chronic heart failure. *Br. J. Anaesth*. 2018;121(1):26–37. https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.110
18. Goldberg I.E., Rossi G.C., Letchworth S.R., Mathis J.P., Ryan-Moro J., Leventhal L. et al. Pharmacological characterization of endomorphin-1 and endomorphin-2 in mouse brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1998;286(2):1007–1013. PMID: 9694962.
19. Wu Y., Gu E.W., Zhu Y., Zhang L., Liu X.Q., Fang W.P. Sufentanil limits the myocardial infarct size by preservation of the phosphorylated connexin 43. *Int. Immunopharmacol*. 2012;13(3):341–346. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2012.04.009
20. Lei Y., Li X.X., Guo Z. Impact of timing of morphine treatment on infarct size in experimental animal model of acute myocardial ischemia and reperfusion. *Eur. J. Pharmacol*. 2022;928:175094. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175094
21. Aitchison K.A., Baxter G.F., Moneeb Awan M., Smith R.M., Yellon D.M. et al. Opposing effects on infarction of delta and kappa opioid receptor activation in the isolated rat heart: implications for ischemic preconditioning. *Basic Res. Cardiol*. 2000;95(1):1–10. https://doi.org/10.1007/s003950050001
22. Zhu Y., Chi J., Cai S., Liu S., Yuan J., Xu H. et al. High-dose remifentanil exacerbates myocardial ischemia-reperfusion injury through activation of calcium-sensing receptor-mediated pyroptosis. *Int. J. Med. Sci*. 2023;20(12):1570–1583. https://doi.org/10.7150/ijms.83207
23. Kim J.H., Chun K.J., Park Y.H., Kim J., Kim J.S., Jang Y.H. et al. Morphine-induced postconditioning modulates mitochondrial permeability transition pore opening via delta-1 opioid receptors activation in isolated rat hearts. *Korean J. Anesthesiol*. 2011;61(1):69. https://doi.org/10.4097/kjae.2011.61.1.69
24. Schultz J.E.J., Hsu A.K., Nagase H., Gross G.J. TAN-67, a δ 1 -opioid receptor agonist, reduces infarct size via activation of Gi/o proteins and KATP channels. *Am. J. Physiol. Circ. Physiol*. 1998;274(3):H909–H914. https://doi.org/10.1152/ajpheart.1998.274.3.H909
25. Huh J., Gross G.J., Nagase H., Liang B.T. Protection of cardiac myocytes via δ 1 -opioid receptors, protein kinase C, and mitochondrial K ATP channels. *Am. J. Physiol. Circ. Physiol*. 2001;280(1):H377–H383. https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.1.H377
26. Gross G. Role of opioids in acute and delayed preconditioning. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2003;35(7):709–718. https://doi.org/10.1016/S0022-2828(03)00135-4
27. Roques B., Gacel G., Daugé V., Baamonde A., Calenco G., Turcaud S. et al. Novel approaches in the development of new analgesics. *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol*. 1990;20(5):369–387. https://doi.org/10.1016/S0987-7053(05)80205-9
28. Naryzhnaya N.V., Mukhomedzyanov A.V., Sirotina M., Maslov L.N., Kurbatov B.K., Gorbunov A.S. et al. δ-opioid receptor as a molecular target for increasing cardiac resistance to reperfusion in drug development. *Biomedicines*. 2023;11(7):1887. https://doi.org/10.3390/biomedicines11071887
29. Chen Z., Li T., Zhang B. Morphine postconditioning protects against reperfusion injury in the isolated rat hearts. *J. Surg. Res*. 2008;145(2):287–294. https://doi.org/10.1016/j.jss.2007.07.020
30. Ha J.Y., Lee Y.C., Park S.J., Jang Y.H., Kim J.H. Remifentanil postconditioning has cross talk with adenosine receptors in the ischemic-reperfused rat heart. *J. Surg. Res*. 2015;195(1):37–43. https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.01.010
31. Zhao S., Zhang C., Pi Z., Li R., Han P., Guo L. Oxycodone protects cardiomyocytes from ischemia-reperfusion-induced apoptosis via PI3K/Akt pathway. *Pharmazie*. 2020;75(9):430–435. https://doi.org/10.1691/ph.2020.0497
32. Mourouzis I., Saranteas T., Perimenis P., Tesseromatis C., Kostopanagiotou G., Pantos C. et al. Morphine administration at reperfusion fails to improve postischaemic cardiac function but limits myocardial injury probably via heat-shock protein 27 phosphorylation. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2009;26(7):572–581. https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32832a225a
33. Wong G.T.C., Li R., Jiang L.L., Irwin M.G. Remifentanil post-conditioning attenuates cardiac ischemia–reperfusion injury via κ or δ opioid receptor activation. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2010;54(4):510–518. https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2009.02145.x
34. Seewald M., Coles J.A., Sigg D.C., Iaizzo P.A. Featured article: Pharmacological postconditioning with delta opioid attenuates myocardial reperfusion injury in isolated porcine hearts. *Exp. Biol. Med*. 2017;242(9):986–995. https://doi.org/10.1177/1535370216684041
35. Wang J., Gareri C., Rockman H.A. G-protein-coupled receptors in heart disease. *Circ. Res*. 2018; 123(6):716–735. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311403
36. Gross G.J., Auchampach J.A. Reperfusion injury: does it exist? *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2007;42(1):12–18. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2006.09.009
37. Popov S.V., Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Kurbatov B.K., Prasad N.R. et al. The infarct-reducing effect of the delta2 opioid receptor agonist deltorphin II: The molecular mechanism.

Membranes (Basel). 2023;13(1):63. https://doi.org/10.3390/membranes13010063
38. Mukhomedzyanov A.V., Popov S.V., Maslov L.N., Diez E.R., Azev V.N. Role of PI3K, ERK1/2, and JAK2 kinases in the cardioprotective effect of deltorphin II during cardiac reperfusion. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2023;175(1):17–19. https://doi.org/10.1007/s10517-023-05801-6
39. Förster K., Kuno A., Solenkova N., Felix S.B., Krieg T. The delta-opioid receptor agonist DADLE at reperfusion protects the heart through activation of pro-survival kinases via EGF receptor transactivation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2007;293(3):H1604–H16048. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00418. 2007
40. Chen Z., Spahn D.R., Zhang X., Liu Y., Chu H., Liu Z. Morphine postconditioning protects against reperfusion injury: the role of protein kinase C-epsilon, extracellular signal-regulated kinase 1/2 and mitochondrial permeability transition pores. *Cell. Physiol. Biochem*. 2016;39(5):1930–1940. https://doi.org/10.1159/000447890
41. Tao H., Nuo M., Min S. Sufentanil protects the rat myocardium against ischemia-reperfusion injury via activation of the ERK1/2 pathway. *Cytotechnology*. 2018;70(1):169–176. https://doi.org/10.1007/s10616-017-0127-y
42. Xu J., Bian X., Zhao H., Sun Y., Tian Y., Li X. et al. Morphine prevents ischemia/reperfusion-induced myocardial mitochondrial damage by activating delta-opioid receptor/EGFR/ROS pathway. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 2022;36(5):841–857. https://doi.org/10.1007/s10557-021-07215-w
43. Chen Q.L., Gu E.W., Zhang L., Cao Y.Y., Zhu Y., Fang W.P. Diabetes mellitus abrogates the cardioprotection of sufentanil against ischaemia/reperfusion injury by altering glycogen synthase kinase-3beta. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2013;57(2):236–242. https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2012.02748.x
44. Chen M., Liu Q., Chen L., Zhang L., Cheng X., Gu E. HDAC3 mediates cardioprotection of remifentanil postconditioning by targeting GSK-3β in H9c2 cardiomyocytes in hypoxia/reoxygenation injury. *Shock*. 2018;50(2):240–247. https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001008
45. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ. Res*. 2015;116(4):674–699. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305348
46. Chen Z., Zhang X., Liu Y., Liu Z. Morphine postconditioning protects against reperfusion injury via inhibiting JNK/p38 MAPK and mitochondrial permeability transition pores signaling pathways. *Cell. Physiol. Biochem*. 2016;39(1):61–70. https://doi.org/10.1159/000445605
47. Tsutsumi Y.M., Yokoyama T., Horikawa Y., Roth D.M., Patel H.H. Reactive oxygen species trigger ischemic and pharmacological postconditioning: in vivo and in vitro characterization. *Life Sci*. 2007;81(15):1223–1227. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.08.031
48. Patel H.H., Hsu A., Gross G.J. Delayed cardioprotection is mediated via a non-peptide δ opioid agonist, SNC-121, independent of opioid receptor stimulation. *Basic Res. Cardiol*. 2004;99(1):38–45. https://doi.org/10.1007/s00395-003-0438-3
49. Kunecki M., Roleder T., Biernat J., Kukla P., Tomkiewicz-Pająk L., Deja M.A. et al. Opioidergic conditioning of the human heart muscle in nitric oxide-dependent mechanism. *Adv. Clin. Exp. Med*. 2018;27(8):1069–1073. https://doi.org/10.17219/acem/70192
50. Tong G., Zhang B., Zhou X., Zhao J., Sun Z., Tao Y. et al. Kappa-opioid agonist U50,488H-mediated protection against heart failure following myocardial ischemia/reperfusion: Dual roles of heme oxygenase-1. *Cell. Physiol. Biochem*. 2016;39(6):2158–2172. https://doi.org/10.1159/000447911

Информация о вкладе авторов

Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Попов С.В., Нарыжная Н.В. – формирование концепции и дизайна публикации, сбор, анализ и структурирование данных, обоснование рукописи и проверка ключевых интеллектуальных аспектов, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Кан А., Граб А.Е. – поиск литературы, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, оформление рукописи, оформление и отправка рукописи.

Information on author contributions

Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Popov S.V., Naryzhnaya N.V. – manuscript concept and design, data collection, analysis, and structuring, manuscript justification, and review of key intellectual aspects, final approval of the manuscript for publication.

Kan A., Grab A.E. – literature review, data analysis and interpretation, review of critical intellectual content, manuscript preparation, and submission.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Сведения об авторах

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

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

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

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

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

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

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

E-mail: kan989817@gmail.com.

Information about the authors

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

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

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

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

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

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

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

E-mail: kan989817@gmail.com.

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-11-20

Граб Александр Евгеньевич, аспирант, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, http://orcid.org/0009-0005-7528-3476.

E-mail: alieksandr.grab.2000@mail.ru.

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

E-mail: natalynar@yandex.ru.

✉ **Мухомедзянов Александр Валерьевич,**

e-mail: sasha_m91@mail.ru.

Поступила 11.10.2024;
Рецензия получена 04.02.2025;
принята к публикации 19.03.2025.

Alexander E. Grab, Graduate Student, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, http://orcid.org/0009-0005-7528-3476.

E-mail: alieksandr.grab.2000@mail.ru.

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

E-mail: natalynar@yandex.ru.

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

Received 11.10.2024;
review received 04.02.2025;
accepted for publication 19.03.2025.

(cc) BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2667
УДК 616.65-089.87-78-036.86-035(048.8)

Current and future strategies for managing erectile dysfunction following nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy (literature review)

Alexander A. Gritskevich[1,2], Tatiana P. Baitman[1,2], Andemirkan U. Borukaev[1], Andrey A. Kostin[2], Roman V. Ishchenko[3], Dmitry A. Philimonov[3], Kirill O. Golubitski[3], Albina E. Glebova[3]

[1] A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery,
27, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 117997, Russian Federation

[2] Peoples Friendship University of Russia,
6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation

[3] Institute of Emergency and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak,
47, Leninsky Ave., 283045, Donetsk urban district, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation

Abstract

Erectile dysfunction (ED) is one of the most frequently developing and significantly reducing quality of life complications of radical prostatectomy (RPE). According to the number of studies, ED is diagnosed in 60-75% of patients after the RPE. The use of nerve-sparing (NS) surgical techniques has reduced the incidence of ED after RPE, but has not completely solved this problem. In addition, it is not always possible to preserve the vascular-nerve bundles for the reason of oncological radicalism. All of the above factors make the issue of restoring erectile function one of the priority areas of medical rehabilitation of patients after the radical surgery for prostate cancer (PC). The development of new strategies for the treatment of ED after NS RPE, aimed at maintaining endothelial function in the cavernous arteries until the completion of remyelination and restoration of damaged cavernous nerves, is a relevant and actively developing area of modern andrology.

Keywords: prostate cancer; erectile dysfunction; nerve-sparing prostatectomy; signaling pathways; endothelial dysfunction.

Funding: the study was supported by a grant from the Russian Science Foundation № 24-75-00139, https://rscf.ru/project/24-75-00139/

For citation: Gritskevich A.A., Baitman T.P., Borukaev A.U., Kostin A.A., Ishchenko R.V., Philimonov D.A., Golubitski K.O., Glebova A.E. Current and future strategies for managing erectile dysfunction following nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy (literature review). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(2):21–31. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2667

Tatiana Baitman, e-mail: bit.t@mail.ru.

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2667

Современные и будущие стратегии лечения эректильной дисфункции после нервосберегающей роботизированной радикальной простатэктомии (обзор литературы)

А.А. Грицкевич[1, 2], Т.П. Байтман[1, 2], А.Ю. Борукаев[1], А.А Костин[2], Р.В. Ищенко[3], Д.А. Филимонов[3], К.О. Голубицкий[3], А.Э. Глебова[3]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского Минздрава России),
117997, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

[2] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы (РУДН),
117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

[3] Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака Министерства здравоохранения Российской Федерации (ИНВХ им. В.К. Гусака Минздрава России),
283045, Донецкая Народная Республика, г.о. Донецкий, Донецк, пр-кт Ленинский, 47

Аннотация

Эректильная дисфункция (ЭД) является одним из наиболее часто развивающихся и значимо снижающих качество жизни осложнений радикальной простатэктомии (РПЭ). По данным ряда исследований, ЭД диагностируется у 60–75% пациентов после РПЭ. Применение нервосберегающей (НС) техники операции снизило частоту нарушений эрекции после РПЭ, однако полностью не решило данную проблему. Кроме того, сохранить сосудисто-нервные пучки не всегда представляется возможным по соображениям онкологической радикальности. Все вышеперечисленные факторы делают вопрос восстановления эректильной функции одним из приоритетных направлений медицинской реабилитации пациентов после радикального оперативного вмешательства по поводу рака предстательной железы (РПЖ). Разработка новых стратегий лечения ЭД после НС РПЭ, направленных на поддержание эндотелиальной функции в кавернозных артериях до завершения ремиелинизации и восстановления поврежденных кавернозных нервов, является актуальным и активно развивающимся направлением современной андрологии.

Ключевые слова: рак предстательной железы; эректильная дисфункция; нервосберегающая простатэктомия; эндотелиальная дисфункция.

Финансирование: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-75-00139, https://rscf.ru/project/24-75-00139/

Для цитирования: Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Борукаев А.Ю., Костин А.А., Ищенко Р.В., Филимонов Д.А., Голубицкий К.О., Глебова А.Э. Современные и будущие стратегии лечения эректильной дисфункции после нервосберегающей роботизированной радикальной простатэктомии: обзор литературы. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(2):21–31. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2667

Introduction

Prostate cancer ranks as the most frequently diagnosed cancer in men followed by lung cancer and is the second leading cause of death in men globally. [1]. A total of 1,466,680 new cases of prostate cancer were detected worldwide in 2022. [1] On average, one in eight men is diagnosed with prostate cancer during their lifetime. Prostate cancer is most frequently diagnosed in older patients; however there has been an aged shift towards young adults due to conventional and non-conventional risk factors. Moreover, advanced diagnosis and screening programs have contributed greatly to early cancer detection with over 90% of patients being diagnosed in local or regional stages when erectile function may be preserved [2].

The preservation of erectile function is of particular importance for young adults. The patient selection and surgical technique become the major determinants of postoperative erectile function. The treatment of choice depends on the risk group, present comorbidities, life expectancy, the estimated risk of regional lymph node involvement, prostate volume, and the presence of symptoms [3]. Radical prostatectomy is the standard and primary treatment for focal prostate cancer. It is indicated to patients assigned to the very low-risk group with the life expectancy exceeding 10 years, low and intermediate risk groups - with the life expectancy exceeding 10 years, and high and very high risk groups in the presence of symptoms or the life expectancy over 5 years [3].

The first description of the neurovascular bundles

surrounding and innervating the penis in the context of sparing surgical treatment with negative risk reduction of erectile dysfunction (ED), which emerged at the end of the 20th century and became a breakthrough, which improved the quality of life of patients with prostate cancer with a low risk of progression [4, 5]. An improved understanding of the surgical anatomy of the prostate and its surrounding structures in the pelvis allowed surgeons to consider the rational plan for surgical dissection based on the balance of oncological radicalism and organ preservation. Maximal cavernous nerves structural preservation is indicated to patients with localized cancer, whereas in case of its greater spread radical surgery should be preferred [3]. The introduction of the nerve-sparing techniques resulted in the improved rate of postoperative recovery of erectile function sufficient for sexual intercourse without any compromise over oncological outcomes [6].

However, preserving erectile function after surgery is challenging, and the causes of erectile dysfunction following surgery requires further understanding [7]. The rate of erectile dysfunction after nerve-sparing prostatectomy varies widely from 20 to 80%. [8].

The use of robotic technology revolutionized the management of prostate cancer providing the operator with advanced instrumentation, enhanced precision, vision, and the full 360 degree range of motion. Robot-assisted radical prostatectomy (RARP) is associated with minimal blood loss, less postoperative pain, shorter in-hospital stay, fast rehabilitation and superior quality of life. Detailed visualization of the prostate with cavernous nerves and its surrounding structures in the deep pelvis allow the surgeon to assess the oncologic process more accurately and preserve the cavernous nerves with complete excision of all tumor cells. However, it remains challenging to entirely prevent neuropraxia resulting from both direct and indirect injury to the neurovascular bundles during the procedure [9]. Mandel et al. found the recovery rate of erectile function less than 50% in patients suffered from neuropraxia 3 months following nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy (NS RARP). This group of patients may require over 24 months recovering erectile function [10]. Noldus et al. reported almost 50% of the patients who had recovery of erections sufficient for sexual intercourse without use of sexual aids [11]. Another study conducted by de Carvalho et al. had similar results one month after surgery with the further increase in the number of patients with recovered erectile function up to 86.7% [12]. Haese et al. reported 86.3% patients with recovered erections following NS RARP at 12 months after surgery among 10,790 patients [13]. Thus, 12-month potency rates after NS RARP varies from 66% to 88% at high-volume referral centers. Despite promising results, a large proportion of patients still require medical or surgical interventions to achieve erections after NS RARP [13-15].

There is currently no consensus on the most effective penile rehabilitation protocol and the optimal timing for interventions to achieve the best outcomes.

This review highlights the relevant molecular mechanisms provoking erectile dysfunction following NS RARP and is aimed at summarizing the current and future strategies for managing erectile dysfunction following NS RARP. The reported results are of particular importance for further studies on developing the optimal penile rehabilitation protocol for improving erectile function after NS RARP.

Research methodology

To achieve the objective of the review, a search and analysis of literature reviews and original articles published between 2020 and 2025 were conducted in the PubMed, Cochrane Library, and eLibrary databases. Several papers published before 2020 were also included in the review, as they contain valuable information relevant to the topic under review. The search was conducted using the following keywords: prostate cancer, erectile dysfunction, nerve-sparing prostatectomy, signaling pathways, endothelial dysfunction. A total of 109 sources were analyzed.

Molecular mechanisms of erection

Under physiological conditions, sexual stimulation of the cavernous nerve releases nitric oxide (NO), which stimulates an increase in the flow of oxygenated blood to the erectile tissue by relaxing arterial and arteriolar smooth muscle fibers. The classic mechanism for penile erection is activation of the NO/cGMP pathway. Under the action of neuronal nitric oxide synthase (nNO-synthase) and endothelial nitric oxide synthase (eNO-synthase), NO is synthesized from L-arginine in non-adrenergic non-cholinergic nerves and endothelial cells. The latter enters the smooth muscle cells of the corpora cavernosa, activates guanylate cyclase (GC), which converts guanosine triphosphate (GTP) into cyclic guanosine monophosphate (cGMP). The latter activates cGMP-dependent protein kinases, which affect ion channels and reduce the concentration of Ca2+ ions in the cytoplasm of smooth muscle cells, which ultimately leads to their relaxation and the onset of an erection [16, 17]. A similar mechanism of action is possessed by some peptides such as VIP and relaxation-inducing prostaglandins (R-PGs), which activate adenylate cyclase (AC), thereby increasing the level of cyclic adenosine monophosphate (cAMP), which in turn acts on protein kinase A (PKA), leading to relaxation of smooth muscle cells [17] (figure 1).

There are also a number of mechanisms that promote detumescence of the erect penis. The corpora cavernosa has a rich sympathetic adrenergic innervation that promotes smooth muscle contraction through the tonic release of norepinephrine. Norepinephrine causes contraction of the smooth muscles of the corpora cavernosa and constriction of the arterial vessels, which leads to a decrease in arterial inflow and, accordingly, collapse of the lacunar spaces, decompression of the subtunical venules and venous outflow from the corpora cavernosa [17, 18].

The main neurotransmitter of sympathetic fibers is norepinephrine. It binds to α-adrenergic receptors of smooth muscles, which triggers the inositol triphosphate signaling pathway. The binding of norepinephrine to the receptor through a cascade of reactions triggers phospholipase C, under the action of which the hydrolysis of the membrane lipid phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIF2) occurs with the formation of inositol-1,4,5-triphosphate (IPF3). IP3 binds to specific centers of the Ca2+ channel of the endoplasmic reticulum membrane and the cell membrane, which leads to an increase in the Ca2+ level through its release from intracellular stores (sarcoplasmic reticulum) and its entry from the extracellular environment (opening of L-type membrane calcium channels [17, 18].

Ca2+ ions bind to the protein calmodulin, which functions as an intracellular Ca receptor, to form a calcium-calmodulin complex that activates regular myosin light chain (RLCM) kinase. When active, RLCM kinase phosphorylates myosin

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2667

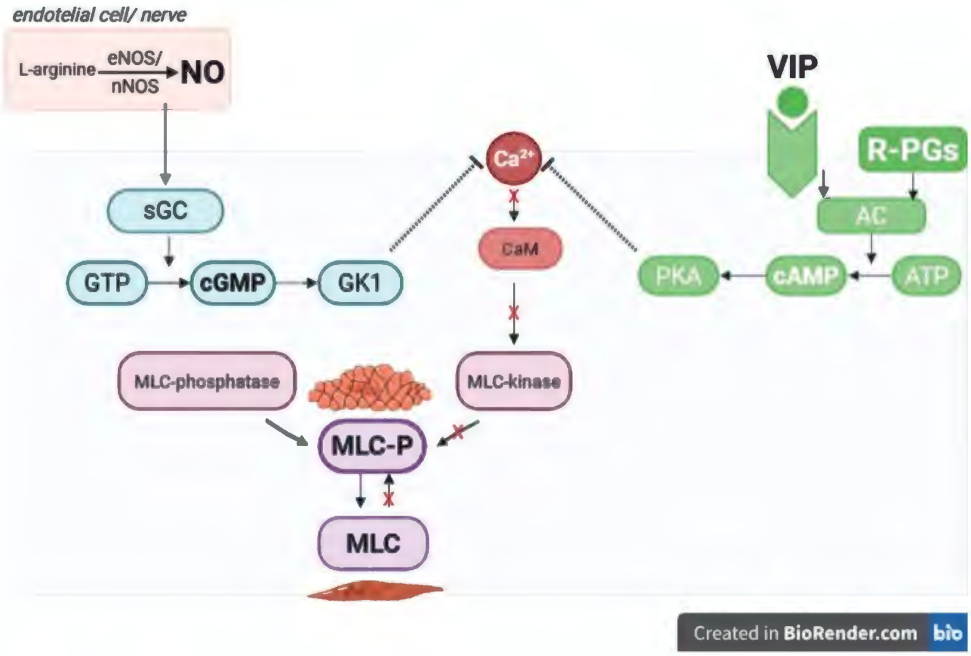


Figure 1. Signaling pathways that mediate relaxation of penile smooth muscle cells: NO/cGMP and VIP/R-PGs/cAMP
Рисунок 1. Сигнальные пути, обеспечивающие расслабление гладкомышечных клеток полового члена: NO/цГМФ и VIP/R-PGs/цАМФ

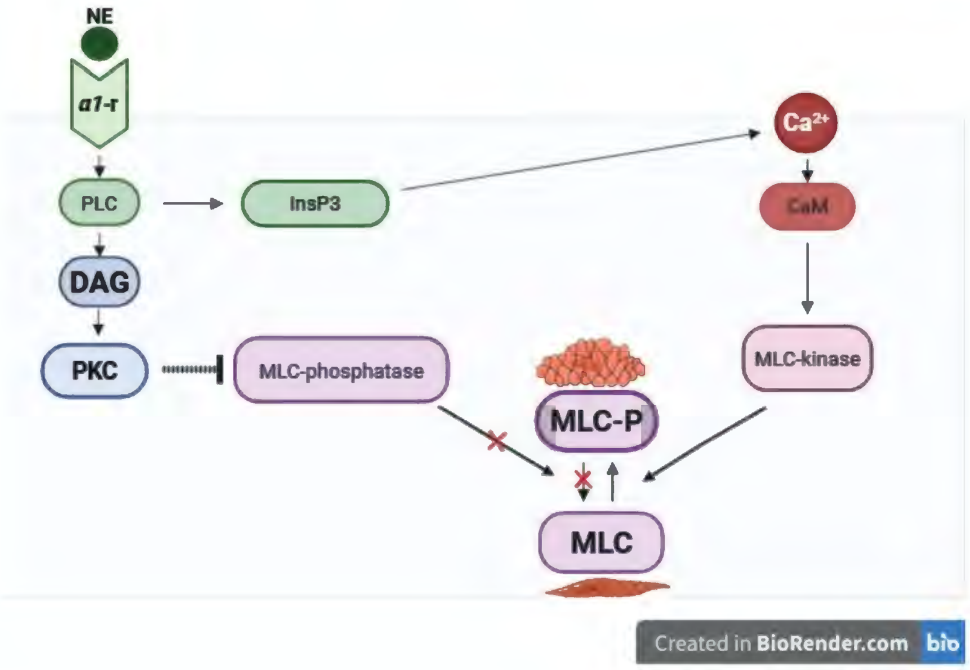


Figure 2. Signaling pathway that mediates contraction of penile smooth muscle cells: PLC/ IP3/ DAG (inositol triphosphate signaling pathway)
Рисунок 2. Сигнальный путь, обеспечивающий сокращение гладкомышечных клеток полового члена: PLC/ IP3/ DAG (инозитолтрифосфатный сигнальный путь)

light chains, allowing myosin molecules to form cross-bridges and bind to actin filaments, which promotes muscle contraction and vasoconstriction [17, 18] (figure 2).

Activation of sympathetic nerves under conditions of alpha-adrenergic receptor blockade also has an antierectile effect, which suggests the presence of neurotransmitters other than norepinephrine. Thus, sympathetic fibers, with a particularly high density around the spiral arteries, contain neuropeptide Y (NPY). NPY receptors are associated with Gi proteins, and their activation primarily leads to a decrease in the formation of cAMP [19].

Endothelial cells synthesize and locally metabolize the vasoconstrictor factors endothelin-1, prostaglandin-F2a, and angiotensin II, which are involved in maintaining the penis in a flaccid state by stimulating the corresponding receptors and contracting the smooth muscles associated with the G protein located on the cavernous smooth muscle cells. The RhoA/Rho kinase system also plays an important role in maintaining corpora cavernosa smooth muscle tone and penile detumescence [17].

RhoA is a small protein that is a classic activator of Rho kinase (RhoK). It is expressed in cavernous smooth muscle 17 times more than in vascular smooth muscle. Binding of GTP results in activation of RhoA and its translocation to the outer membrane of the cell, where RhoA encounters and activates RhoK. RhoK inhibits RLCM phosphatase by phosphorylating its regulatory subunit MYPT1, and thus RLCMs remain phosphorylated and smooth muscle contraction is maintained with unchanged Ca2+ levels [17] (figure 3).

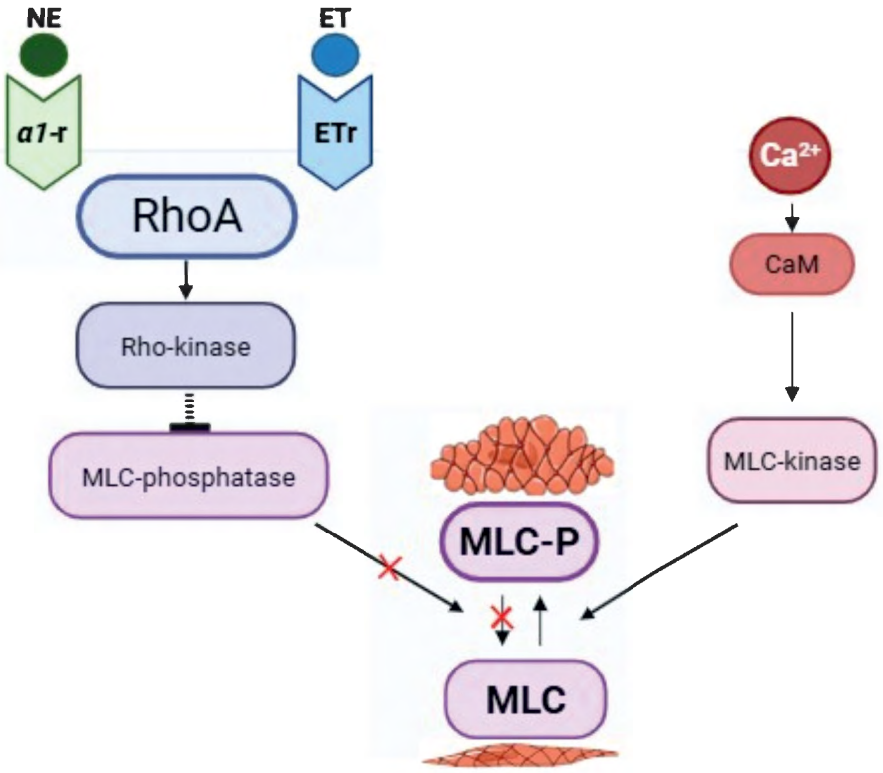


Figure 3. Signaling pathway that mediates contraction of penile smooth muscle cells: RhoA/Rho-kinase system
Рисунок 3. Сигнальный путь, обеспечивающий сокращение гладкомышечных клеток полового члена: система RhoA/Rho-киназы

Mechanisms of erectile dysfunction after radical prostatectomy

Neurogenic mechanism

The intraoperative damage of the vascular-nerve bundles is considered the leading pathogenetic mechanism responsible for the development of erectile dysfunction following radical prostatectomy. This damage may be caused by the mechanical trauma during the prostate mobilization, thermal injury during coagulation or provoked by local postoperative inflammatory changes [16]. There are three main types of nerve fiber injury classified by Seddon in 1943 based on the presence of demyelination and the extent of damage to the axons and the connective tissues of the nerve: neuropraxia, axonotmesis, and neurotmesis [20].

Neuropraxia is the mildest type of nerve injury. It is a temporary disruption of conduction without the loss of axonal integrity and perineurium, with minimal degeneration occurring. The defect in the nerve fiber can be remyelinated and repaired by Schwann cells, and the nerve conduction will soon be restored. Nerve fibers are unable to conduct the potentials despite the continuity of the axons. When the axonal integrity is maintained, the ability to conduct nerve impulses recovers over varying periods depending on the severity of demyelination, ranging from several hours to months [20].

Axonotmesis involves the loss of continuity of the axons without the disruption of the structural integrity of the connective tissue fascicular elements. In axonotmesis, damage occurs to the axon and its myelin sheath while partial or complete integrity of the supporting connective tissue framework (endoneurium, perineurium, and epineurium) is preserved, leading to Wallerian degeneration distal to the site of injury. This type of injury is typically observed in cases of nerve compression [20].

Neurotmesis is the most severe type of injury, characterized by disruption of nerve fiber integrity and severe disorganization of the connective tissue framework of the nerve trunk. This type of injury results in persistent functional impairments of the nerve. In neurotmesis, the connective tissue framework is significantly deformed or even lost. The prognosis for spontaneous recovery without surgical intervention is unfavorable [20].

Damage to the cavernous nerve causes a decrease in nNOS density and in NO production, provoking tissue hypoxia, which leads to the development of structural changes in the penile tissue [16].

Vasculogenic mechanism

Endothelial dysfunction, smooth muscle changes, autonomic dysregulation, endocrine and metabolic disorders underlie vasculogenic erectile dysfunction [16].

The primary mechanism contributing to the onset of endothelial dysfunction includes a decrease in the production and bioavailability of NO, accompanied by a simultaneous increase in superoxide ion levels and the production of active vasoconstrictors. Endothelial dysfunction is characterized by imbalanced mediators that are crucial for the optimal functioning of all endothelial-dependent processes. These disturbances include the production, interaction, and degradation of endothelial vasoactive factors, as well as abnormal vascular reactivity and subsequent changes in the structure and growth of blood vessels. Endothelial dysfunction leads to a reduction in the synthesis of antifibrotic compounds (prostaglandin E1 (PGE-1), cyclic adenosine monophosphate (cAMP), vascular endothelial growth factor (VEGF)), and an increase in the activity of fibrogenic factors (transforming growth factor beta 1 (TGF-β1), endothelin-1 (ET-1)) [16, 21, 22].

Apoptosis and fibrosis of smooth muscle cells in the

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2667

cavernous tissue play a crucial role in the development of erectile dysfunction following radical prostatectomy. These processes gradually lead to impairment of the veno-occlusive mechanism of erection. Musicki et al. have shown apoptosis to affect 15% of smooth muscle resulting in the disruption of the veno-occlusive mechanism of erection [23]. When comparing data from preoperative, early postoperative (<2 months), and late postoperative (>12 months) periods, a decrease in the proportion of elastic fibers and smooth muscle cells in cavernous tissue has been reported along with a significant increase in collagen fiber content [23].

Erectile function recovery: prehabilitation and rehabilitation approaches

Medical prehabilitation

Neuropraxia leads to a reduced oxygen supply in penile tissue, which can subsequently result in apoptosis and fibrosis of smooth muscle cells. Besides, neuropraxia contributes to the progressive fibrosis of the corpora cavernosa and degeneration of smooth muscle following RP. Enhanced oxygenation in the corpora cavernosa may help to mitigate oxidative stress, hypoxia, and fibrosis in smooth muscles. Long-acting phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5-Is) activate the nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate pathway, which may enhance the oxygenation in the corpora cavernosa in case of regular usage. The use of PDE5-Is is currently considered the most effective treatment for penile rehabilitation following NS RARP. Regular administration of PDE5-Is has shown significant efficacy and good tolerability, with minimal serious adverse events [24].

Noh et al. conducted a double-blind, prospective pilot study with a total of 41 patients who underwent NS RARP. They were randomly assigned into 2 groups according to the timing of rehabilitation initiation. Tadalafil was started 2 weeks before NS RARP in the preRARP group (n = 20), and 4 weeks after NS RARP in the postRARP group (n = 21). Twelve months after NS RARP, the IIEF-5 score was significantly higher in patients receiving PDE5-Is before the surgery (15.6 ± 2.1 vs. 12.8 ± 3.5, $p < 0.001$) [24]. A systematic review of 22 studies including a total of 2,711 patients demonstrated a higher rate of erectile function recovery in the prehabilitation group compared to the control group (56% vs. 24%; $p = 0.007$) [25]. Similar results were reported by Goh et al. suggesting the superiority of PDE5-I treatment in patients with erectile dysfunction after NSRP [26]. The efficacy of PDE5-Is treatment depends on the degree of preservation of the neurovascular bundles. Erectile function recovered in 75% of patients who underwent bilateral nerve-sparing surgery and received PDE5-Is treatment [27].

Therefore, penile prehabilitation using PDE5-I treatment should be considered as a promising treatment strategy enabling to achieve postoperative recovery of erectile function compared to postoperative rehabilitation.

Intracavernosal injections of platelet-rich plasma

Currently the interest in the regenerative properties of platelets has significantly increased, and the areas of their application continue to expand each year. Platelet-rich plasma (PRP) is a concentrated source of growth factors and cytokines. Its high regenerative effects are attributed to the presence of highly active biological compounds in the alpha granules of platelets, such as platelet-derived growth factors (PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), epidermal growth factor (EGF), hepatocyte growth factor (HGF), transforming growth factor beta (TGF-β1 and TGF-β2), vascular endothelial growth factor (VEGF), and others [27].

In vivo models with bilateral cavernous nerve injury have demonstrated that intracavernous injection of platelet-rich plasma led to improved erectile function, promoted cavernous nerve regeneration, and prevented structural changes in the corpus cavernosum due to its anti-inflammatory, reparative, neuroprotective, and neurotrophic effects [28].

Poulios et al. conducted a prospective double-blind randomized placebo-controlled clinical study involving 60 sexually active patients with mild to moderate erectile dysfunction. Patients were randomly assigned to two groups: the study group (n = 30) received intracavernous injections of 10 mL of PRP, while the control group (n = 30) received a placebo. The effect was assessed at 1, 3, and 6 months after completing the treatment protocol using the International Index of Erectile Function-5 (IIEF-5) scale and Sexual Encounter Profile (SEP) diaries. After 6 months, a minimally clinically significant difference was achieved in 20 patients (69%) in the PRP group compared to 7 patients (27%) in the placebo group [29].

Extracorporeal Shock Wave Therapy

Low-intensity shock wave therapy (LiSWT) is based on delivering acoustic wave energy to damaged tissues, stimulating reparative processes within them. This method has been proposed for treating patients with ED following radical prostatectomy [30].

The use of LiSWT in conjunction with PDE-5 inhibitors has proven effective and safe for this category of patients, with the therapeutic effect lasting for an extended period after completing the treatment course [31].

There is a lack of comprehensive data on the use of LiSWT for penile rehabilitation in the treatment of ED following prostate cancer therapy. Current Li-ESWT protocols are not standardized, and existing studies typically involve a small number of participants with short follow-up periods. Further research is necessary to establish optimal Li-ESWT protocols. Ideally, future studies should include longer follow-up durations to accurately assess the clinical significance of LiSWT in managing post-prostatectomy ED. Additionally, the effectiveness of LiSWT following radiotherapy remains unclear [32].

Combined Therapy: PRP + LiSWT

From 2016 to 2020, a prospective open-label placebo-controlled study was conducted involving 100 patients with ED. The patients were divided into three groups: group 1 (n = 20) received LiSWT on the penis and muscles involved in erection twice a week for six weeks; group 2 (n = 40) received both LiSWT and PRP injections into the penis and muscles involved in erection twice a week for six weeks; group 3 (n = 40) received LiSWT and PRP injections activated with a 10% CaCl2 solution into the penis and muscles involved in erection twice a week for six weeks. The study demonstrated high efficacy of PRP therapy, confirmed by improvements in IIEF-5 scores, SEP results, and pharmacodopplerography of penile vessels [33].

Regulatory peptides

Currently, there are no studies aimed at evaluating the effectiveness and safety of regulatory peptides for preventing

erectile dysfunction following traumatic injury to cavernous nerves. The pioneers of peptide therapy are domestic scientists V.Kh. Khavinson and V.G. Morozov. In 1983, an article by V.G. Morozov and V.Kh. Khavinson titled “A New Class of Biological Regulators of Multicellular Systems – Cytomedians” appeared in the journal “Successes in Modern Biology”. The researchers found that low-molecular-weight peptide substances are formed within cells that transfer specific information between cells through amino acid sequences and conformational modifications, thereby regulating proliferation, differentiation, and intercellular interactions. These substances were isolated from various tissues and named peptide bioregulators or cytomedians [33].

Cytomedins belong to the mediatory link of the bioregulation system and participate in intergenic interactions at the level of specialized cell populations; they can exert normalizing effects on tissues from which they are derived as well as replace or complement biologically active compounds secreted by that morphological structure. It should be noted that similar to other peptide regulators, cytomedins penetrate inside cells, interact with the genome, and regulate its functional activity [34].

Studies on laboratory animals have demonstrated that regulatory peptides improve lipid profile parameters in blood by normalizing the atherogenic index through increased HDL levels while reducing other cholesterol fractions; they prevent thrombosis and atherosclerosis development; lower blood pressure by inhibiting renin-angiotensin-aldosterone system activity; promote resorption of inflammatory infiltrates; and enhance tissue regeneration [35].

In an in vitro study on human and mouse endothelial cell lines, it was shown that regulatory peptides stimulate endothelial cell migration, increase cell activity in forming new vascular structures, exhibit pronounced anti-apoptotic and protective effects. Furthermore, regulatory peptides demonstrate regenerative activity that allows normalization of the cell cycle while reducing the proportion of cells in resting phase under cytotoxic factors' influence [36].

Given their biological effects, bioregulatory peptides targeting vascular walls may become a promising method for treating ED after radical prostatectomy by acting on key points in ED pathogenesis: restoring endothelial function while preventing smooth muscle apoptosis and fibrosis within cavernous tissue.

Neurotransmitters and neuropeptides

Several neurotransmitters and neuropeptides that promote penile erection have been identified in various regions of the brain. While there are drugs available that enhance the activity of these neurotransmitters and/or neuropeptides by targeting their receptors or through other synaptic mechanisms, very few of them effectively induce penile erection when administered systemically. Currently, the only drugs that target the central nervous system and have been used for treating erectile dysfunction (ED) in men include D2 receptor agonist apomorphine, α2-adrenergic receptor antagonists yohimbine and delequamine, serotonin reuptake inhibitor trazodone, α-melanocyte-stimulating hormone (α-MSH) receptor agonist melanotan II (MT-II) and its carboxylate derivative bremelanotide (PT-141) [17, 38, 39].

Despite the success of preclinical studies, apomorphine, yohimbine, delequamine and trazodone have not demonstrated an effect significantly greater than placebo in clinical trials [17, 38-40].

MT-II and PT-141 have successfully undergone both preclinical and clinical studies for the treatment of ED. These compounds exert their pro-erectile action by acting on central hypothalamic melanocortin (MC) receptors, demonstrating efficacy in both laboratory animals and in men after systemic administration [19]. Melanocortin receptors are associated with adenylate cyclase–cyclic adenosine monophosphate (cAMP) or phosphatidylinositol/Ca2+ signaling pathways [17]. Melanotan II and bremelanotide have been found to induce multiple episodes of penile erection in male volunteers and men with psychogenic impotence [40, 41]. However, further clinical studies of MT-II were cancelled due to the development of severe side effects, the main one being severe nausea, as well as a long waiting period for the onset of effect [42].

PT-141 is administered intranasally using a single-use dosing device. In a phase 1 study in 32 healthy men, PT-141 doses of 10 mg and 20 mg resulted in significantly longer baseline rigidity (≥80%). Doses up to 20 mg were tolerated by participants without adverse effects. In a Phase 2A study, administration of a 20 mg dose of PT-141 also resulted in a significantly longer duration of baseline rigidity (≥80%) compared to placebo, with a mean duration of approximately 24 minutes and a latency to onset of approximately 30 minutes. Most patients with ED tolerated single doses up to 20 mg well, with the most common side effects being hot flashes and nausea [43].

In a study of 342 patients with ED who had failed to respond to sildenafil, participants were randomly assigned to receive either PT-141 (10 mg) as an intranasal spray or placebo between 2 hours and 45 minutes before sexual activity. Efficacy was assessed using IIEF scores, mean intercourse satisfaction domain scores, and weekly coitus episodes. In the bremelanotide group, 51 subjects (34%) reported significantly better results compared with 9% in the placebo group, including improved ability to achieve and maintain an erection sufficient for intercourse and greater satisfaction. Single doses of bremelanotide were safe and well tolerated, with rare adverse effects including hot flushes, somnolence, nausea, vomiting, headache, and low back pain [44].

A separate study demonstrated the effects of co-administration of PT-141 with PDE5-I in 19 men with ED, with confirmed efficacy of sildenafil or vardenafil. The combination of PT-141 (7.5 mg) and sildenafil (25 mg) produced a significantly greater erectile response than sildenafil alone. The combination was safe and well tolerated by patients [45].

Further studies are needed to establish the long-term efficacy and safety of bremelanotide in the treatment of ED [42].

Molecules that act on the smooth muscles

Sonic hedgehog protein

Sonic hedgehog (SHH) protein, a crucial regulator of penile smooth muscle (SM) and its apoptosis, plays a vital role in maintaining normal erectile function. The penile cavernosa is composed primarily of smooth muscle, elastin fibers, and a small amount of collagen. After peripheral nerve injury, there is a reduction in smooth muscle and elastic fibers in the penis, accompanied by an increase in collagen. This irreversible process contributes to the development of

erectile dysfunction. In the adult penis, inhibition of SHH signaling leads to a significant 12-fold increase in smooth muscle apoptosis [46].

Research has shown that erectile dysfunction resulting from cavernosal nerve damage can be effectively treated by using a hydrogel combined with SHH protein. To successfully inhibit the apoptosis caused by cavernosal nerve injury, SHH proteins can be delivered to the smooth muscle of the penile corpora cavernosa through peptide amphiphilic (PA) based nanofibers, which have the ability to self-assemble into hydrogels [47].

In bilateral cavernosal nerve crush models using Sprague-Dawley (SD) rats, treatment with SHH peptide amphiphilic (PA) for 6 weeks showed significant regeneration. In the SHH PA group, both myelinated and non-myelinated fibers remained intact compared to the control group, where non-myelinated fibers exhibited degeneration [47]. Quantification of penile smooth muscle using trichrome staining revealed that SHH-treated rats had 127% more smooth muscle at 4 days post-injury compared to controls ($p = 0.0004$) [47].

Quantification of the proliferative index in corpora cavernosa tissues using Ki67/DAPI indicated that SHH PA treatment increased the proliferative index by 50% at two days post-injury ($p = 0.003$), by 38% at four days ($p = 0.042$), and by 31% at seven days ($p = 0.022$). Dual immunohistochemical analysis for Ki67/CD31 and Ki67/α-ACTIN demonstrated that proliferation occurred in both endothelial cells and smooth muscle. These findings suggest that SHH PA treatment effectively inhibits apoptosis, preserves smooth muscle in the penis, and promotes its proliferation. Additionally, under regenerative conditions following prostatectomy, other studies have shown that SHH PA treatment can reduce collagen levels, enhance neurite formation, and facilitate regeneration of the cavernosal nerve [48]. Moreover, SHH PA inhibits both caspase 9 and caspase 8 apoptotic pathways, and the suppression of caspase 9 does not lead to a compensatory activation of caspase 8. This suggests that SHH PA holds considerable clinical potential as a preventative therapy for erectile dysfunction by effectively managing both intrinsic and extrinsic apoptotic mechanisms [48].

Myosin phosphatase target subunit 1 (MYPT1)

The primary regulatory unit of myosin light chain phosphatase, MYPT1, plays a role in regulating erectile dysfunction through the G-protein coupled receptor pathway. Additionally, lotusine has been shown to restore the levels of MYPT1 and enhance the function of injured penile smooth muscles. These findings present new therapeutic targets for the future treatment of ED [49].

In the report by C.M. Wang et al., the reduction of MYPT1 not only hindered the relaxation associated with NO/pKG signaling but also increased calcium-sensitized contraction in penile smooth muscle. This indicates that up-regulating MYPT1 could potentially restore the abnormal relaxation and contraction properties, thereby exhibiting therapeutic efficacy. Future studies may also explore the combination of MYPT1 up-regulation therapy with other treatment strategies, including those aimed at reducing calcium levels [50].

Conclusion

At present, a significant number of methods have been proposed for restoring erectile function lost after RP. Reflecting the lack of unified approaches to managing such patients, the dissatisfaction with treatment outcomes among both physicians and their patients, and the ongoing search for an optimal therapeutic strategy. The leading pathogenetic mechanism for the development of ED after RP is considered to be intraoperative damage to the neurovascular bundles due to mechanical trauma during prostate mobilization, thermal effects from coagulation, and the development of local postoperative inflammatory changes. Vascular changes associated with RP contribute to the creation of a hypoxic environment, leading to cavernous fibrosis. Thus, in the formation of a hypoxic environment, progressive endothelial dysfunction of the cavernous arteries develops. Concurrently, remyelination and repair of damaged nerves occur through Schwann cells. The process of nerve recovery after traumatic injuries can take a long time, while endothelial dysfunction of the cavernous arteries continues to progress, causing irreversible changes. The development of new treatment strategies for ED following nerve-sparing prostatectomy aimed at maintaining endothelial function in the cavernous arteries until the completion of remyelination and repair of damaged cavernous nerves is a relevant and actively evolving area in modern urology.

References / Литература

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin*. 2024;74(3):229–263. https://doi.org/10.3322/caac.21834
2. Montorsi F., Briganti A., Salonia A., Rigatti P., Burnett A.L. Current and future strategies for preventing and managing erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Eur. Urol*. 2004;45(2):123–33. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2003.08.016
3. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б. и др. Рак предстательной железы. Практические рекомендации RUSSCO; часть 1.2. Злокачественные опухоли. 2024;14(3s2):242–269. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-10
Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. Karabina E.V., Krylov V.V., Matveev V.B. et al. Prostate cancer. RUSSCO practical recommendations, part 1.2. Malignant tumors. 2024;14(3s2):242–269. (In Russ.). https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-10
4. Walsh P.C., Donker P.J. Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. *J. Urol*. 2017;197(2S):S165–70. https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)53012-8
5. Jiang N., Wu C., Zhou X., Zhai G., Wu J. Cavernous nerve injury resulted erectile dysfunction and regeneration. *J. Immunol. Res*. 2021;2021:5353785. https://doi.org/10.1155/2021/5353785
6. Spirito L., Chessa F., Hagman A., Lantz A., Celentano G., Sanchez-Salas R. et al. Long-term oncological outcomes after nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy for high-risk localized prostate cancer: a single-center, two-arm prospective study. *Diagnostics*. 2024;14(8):803. https://doi.org/10.3390/diagnostics14080803
7. Haga N., Miyazaki T., Tsubouchi K., Okabe Y., Shibayama K., Emoto D. et al.Comprehensive approach for preserving cavernous nerves and erectile function after radical prostatectomy in the era of robotic surgery. Int. *J. Urol. Off. J. JpnUrol. Assoc*. 2021;28(4):360–368. https://doi.org/10.1111/iju.14491
8. Whalen M. Preventing erectile dysfunction after radical prostatectomy: nerve-sparing techniques, penile rehabilitation, and novel regenerative therapies. Open access peer-reviewed chapter. In: Genadiev T., ed. Prostatectomy [Internet]. IntechOpen; 2019. https://doi.org/10.5772/intechopen.79398
9. Kyriazis I., Spinos T., Tsaturyan A., Kallidonis P., Stolzenburg J.U., Liatsikos E. Different Nerve-Sparing Techniques during Radical Prostatectomy and Their Impact on Functional Outcomes. *Cancers*. 2022;14(7):1601. https://doi.org/10.3390/cancers14071601
10. Mandel P., Preisser F., Graefen M., Steuber T., Salomon G., Haese A. et al. High chance of late recovery of urinary and erectile function beyond 12 months after radical prostatectomy. *Eur. Urol*. 2017;71:848–850. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.09.030
11. Noldus J., Michl U., Graefen M., Haese A., Hammerer P., Huland H. Patient-reported sexual function after nerve-sparing radical retropubic

prostatectomy. *Eur. Urol*. 2002;42(2):118–124. https://doi.org/10.1016/s0302-2838(02)00219-1
12. de Carvalho P.A., Barbosa J.A.B.A., Guglielmetti G.B., Cordeiro M.D., Rocco B., Nahas W.C. et al. Retrograde release of the neurovascular bundle with preservation of dorsal venous complex during robot-assisted radical prostatectomy: Optimizing functional outcomes. *Eur. Urol*. 2020;77(5):628–635. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.07.003
13. Haese A., Knipper S., Isbarn H., Heinzer H., Tilki D., Salomon G. et al. A comparative study of robot-assisted and open radical prostatectomy in 10 790 men treated by highly trained surgeons for both procedures. *BJU Int*. 2019;123(6):1031–1040. https://doi.org/10.1111/bju.14760
14. Maruo M., Goto Y., Miyazaki K., Inoue A., Kurokawa K., Enomoto A. et al. Novel nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy with endopelvic fascia preservation and long-term outcomes for a single surgeon. *Sci. Rep*. 2024;14(1):926. https://doi.org/10.1038/s41598-024-51598-3
15. Egan J., Marhamati S., Carvalho F.L.F., Davis M., O'Neill J., Lee H. et al. Retzius-sparing Robot-assisted radical prostatectomy leads to durable improvement in urinary function and quality of life versus standard robot-assisted radical prostatectomy without compromise on oncologic efficacy: Single-surgeon series and step-by-step guide. *Eur. Urol*. 2021;79(6):839–857. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.05.010
16. MacDonald S.M., Burnett A.L. Physiology of Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *Urol Clin. North Am*. 2021;48(4):513–525. https://doi.org/10.1016/j.ucl.2021.06.009
17. Argiolas A., Argiolas F.M., Argiolas G., Melis M.R. Erectile dysfunction: treatments, advances and new therapeutic strategies. *Brain Sci*. 2023;13(5):802. https://doi.org/10.3390/brainsci13050802
18. Lukovic E., Emala C. Diacylglycerol kinase puts the brakes on airway smooth muscle contraction. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol*. 2021;65(6):578–580. https://doi.org/10.1165/rcmb.2021-0325ED
19. Omirinde J.O., Azeez I.A. Neuropeptide profiles of mammalian male genital tract: distribution and functional relevance in reproduction. *Front. Vet. Sci*. 2022;9:842515. https://doi.org/10.3389/fvets.2022.842515
20. Kong L., Gao X., Qian Y., Sun W., You Z., Fan C. Biomechanical microenvironment in peripheral nerve regeneration: from pathophysiological understanding to tissue engineering development. *Theranostics*. 2022;12(11):4993–5014. https://doi.org/10.7150/thno.74571
21. De Leonardis F., Colalillo G., FinazziAgrò E., Miano R., Fuschi A., Asimakopoulos A.D. Endothelial dysfunction, erectile deficit and cardiovascular disease: an overview of the pathogenetic links. *Biomedicines*. 2022;10(8):1848. https://doi.org/10.3390/biomedicines10081848
22. Belenichev I., Popazova O., Bukhtiyarova N., Savchenko D., Oksenych V., Kamyshnyi O. Modulating nitric oxide: implications for cytotoxicity and cytoprotection. *Antioxid. Basel Switz*. 2024;13(5):504. https://doi.org/10.3390/antiox13050504
23. Musicki B., Bhunia A.K., Karakus S., Burnett A.L. S-nitrosylation of NOS pathway mediators in the penis contributes to cavernous nerve injury-induced erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res*. 2018;30(3):108–116. https://doi.org/10.1038/s41443-018-0021-y
24. Noh T.I., Shim J.S., Kang S.G., Cheon J., Lee J.G., Kang S.H. Efficacy of tadalafil in penile rehabilitation started before nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy: a double-blind pilot study. *Sex Med*. 2022;10(3):100508. https://doi.org/10.1016/j.esxm.2022.100508
25. Sari Motlagh R., Abufaraj M., Yang L., Mori K., Pradere B., Laukhtina E. et al. Penile rehabilitation strategy after nerve sparing radical prostatectomy: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *J. Urol*. 2021;205(4):1018–1030. https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001584
26. Goh H.J., Sung J.M., Lee K.H., Jo J.K., Kim K.N. Efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitors in patients with erectile dysfunction after nerve-sparing radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Transl. Androl. Urol*. 2022;11(2):124–138. https://doi.org/10.21037/tau-21-881
27. Cecerska-Heryć E., Heryć R., Wiśniewska M., Michalczyk A., Dołęgowska B. Regenerative potential of platelets in patients with chronic kidney disease. *Int. Urol. Nephrol*. 2019;51(10):1831–1840. https://doi.org/10.1007/s11255-019-02190-6
28. Wu C.C., Wu Y.N., Ho H.O., Chen K.C., Sheu M.T., Chiang H.S. The neuroprotective effect of platelet-rich plasma on erectile function in bilateral cavernous nerve injury rat model. *J. Sex Med*. 2012;9(11):2838–2848. https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02881.x
29. Poulios E., Mykoniatis I., Pyrgidis N., Zilotis F., Kapoteli P., Kotsiris D. et al. Platelet-Rich Plasma (PRP) Improves erectile function: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J. Sex Med*. 2021;18(5):926–935. https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.03.008
30. Inoue S., Hayashi T., Teishima J., Matsubara A. Effect of penile rehabilitation with low intensity extracorporeal shock wave therapy on erectile function recovery following robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *Transl. Androl. Urol*. 2020;9(4):1559–1565. https://doi.org/0.21037/tau-19-888
31. Kohada Y., Babasaki T., Goto K., Inoue S., Kurimura Y., TasakaR. et al. Long-term efficacy of penile rehabilitation with low-intensity extracorporeal shock wave therapy for sexual and erectile function recovery following robotic-assisted radical prostatectomy: a single-cohort pilot study. *Sex Med*. 2023;11(2):qfad023. https://doi.org/10.1093/sexmed/qfad023
32. Matthew A.N., Rogers D.E., Grob G., Blottner M., Kodama S., Krzastek S.C. The use of low-intensity extracorporeal shockwave therapy in management of erectile dysfunction following prostate cancer treatment: a review of the current literature. *Transl. Androl. Urol*. 2023;12(6):1023–1032. https://doi.org/10.21037/tau-22-791
33. Епифанова М.В. Применение технологий регенеративной медицины при сексуальной дисфункции и нарушении фертильности у мужчин: дис. … д-ра мед. наук. М.,2022:400. Режим доступа: https://dissovet.rostgmu.ru (13.05.2025).
Epifanova M.V. Application of regenerative medicine technologies in sexual functions and infertility disorders in men: diss. … doctor of medical sciences. Moscow, 2022:400. (In Russ.). URL: https://dissovet.rostgmu.ru (13.05.2025).
34. Кузник Б.И., Рыжак Г.А., Хавинсон В.Х. Полипептидный комплекс сосудов и его роль в регуляции физиологических функций при возрастной патологии. *Успехи геронтологии*. 2019;32(1–2):174–179. URL: https://khavinson.info/assets/files/russ/2019_kuznik_ryzhak.pdf (13.05.2025).
Kuznik B.I., Ryzhak G.A., KhavinsonV.Kh. Polypeptide vessel complex and its role in physiology function regulation in aging pathology. *Advances in Gerontology*. 2019;32(1–2):174–179. (In Russ). URL: https://khavinson.info/assets/files/russ/2019 kuznik_ryzhak.pdf (13.05.2025).
35. Хоченкова Ю.А., Хоченков Д.А., Коржова К.В., Кажарская Е.Ю., Мачкова Ю.С., Сидорова Т.А. Ангиопротекторный и регенеративный потенциал полипептидного препарата Славинорм при эндотелиальной дисфункции и атеросклеротическом поражении сосудов. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(5):24–31. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-5-24-31
Khochenkova Yu.A., Khochenkov D.A., KorzhovaK.V., Kazharskaya Ye.Yu., Machkova Yu.S., Sidorova T.A. Angioprotective and regenerative potential of the polypeptide drug slavinorm in endothelial dysfunction and atherosclerotic vascular lesions. *Effective pharmacotherapy*. 2023;19(5):24–31. (In Russ.). https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-5-24-31
36. Сучков И.А., Калинин Р.Е., Мжаванадзе Н.Д., Камаев А.А., Буренин А.Г., Ларьков Р.Н. Эффективность и безопасность применения препарата на основе регуляторных полипептидов сосудов для лечения перемежающейся хромоты (результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования). *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2023;29(1):23–33. https://doi.org/10.33029/1027-6661-2023-29-1-23-33
Suchkov I.A., Kalinin R.E., Mzhavanadze N.D., Kamaev A.A., Burenin A.G., Larkov R.N. Efficacy and safety of a drug based on vascular regulatory polypeptides for the treatment of intermittent claudication (results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial). *Angiology and Vascular Surgery*. 2023;29(1):3–33. (In Russ.). https://doi.org/10.33029/1027-6661-2023-29-1-23-33
37. Jabir N.R., Firoz C.K., Zughaibi T.A., Alsaadi M.A., Abuzenadah A.M., Al-Asmari A.I. et al. A literature perspective on the pharmacological applications of yohimbine. *Ann. Med*. 2022;54(1):2861–2875. https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2131330
38. Pyke R.E. Trazodone in sexual medicine: underused and overdosed? *Sex Med. Rev*. 2020;8(2):206–216. https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.08.003
39. Melis M.R., Sanna F., Argiolas A. Dopamine, erectile function and male sexual behavior from the past to the present: a review. *Brain Sci*. 2022;12(7):826. https://doi.org/10.3390/brainsci12070826
40. Dorr R.T., Lines R., Levine N., Brooks C., Xiang L., Hruby V.J. et al. Evaluation of melanotan-II, a superpotent cyclic melanotropic peptide in a pilot phase-I clinical study. *Life Sci*. 1996;58(20):1777–1784. https://doi.org/10.1016/0024-3205(96)00160-9
41. Wessells H., Fuciarelli K., Hansen J., Hadley M.E., Hruby V.J., Dorr R. et al. Synthetic melanotropic peptide initiates erections in men with psychogenic erectile dysfunction: double-blind, placebo controlled crossover study. *J. Urol*. 1998;160(2):389–393. https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)62903-3
42. Kim S., Cho M.C., Cho S.Y., Chung H., Rajasekaran M.R. Novel emerging therapies for erectile dysfunction. *World J. Men's Health*. 2021;39(1):48–64. https://doi.org/10.5534/wjmh.200007
43. Diamond L.E., Earle D.C., Rosen R.C., Willett M.S., Molinoff P.B. Dou-

ble-blind, placebo-controlled evaluation of the safety, pharmacokinetic properties and pharmacodynamic effects of intranasal PT-141, a melanocortin receptor agonist, in healthy males and patients with mild-to-moderate erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res*. 2004;16(1):51–59. https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901139
44. Safarinejad M.R., Hosseini S.Y. Salvage of sildenafil failures with bremelanotide: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J. Urol*. 2008;179(3):1066–1071. https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.10.063
45. Diamond L.E., Earle D.C., Garcia W.D., Spana C. Co-administration of low doses of intranasal PT-141, a melanocortin receptor agonist, and sildenafil to men with erectile dysfunction results in an enhanced erectile response. *Urology*. 2005;65(4):755–759. https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.10.060
46. Ren Y., Yuan J., Xue Y.,Zhang Y., Li S., Liu C.et al. Advanced hydrogels: New expectation for the repair of organic erectile dysfunction. *Mater. Today Bio*. 2023;19:100588. https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100588
47. Choe S., Kalmanek E., Bond C., Harrington D.A., Stupp S.I., McVary K.T. et al. Optimization of sonic hedgehog delivery to the penis from self-assembling nanofiber hydrogels to preserve penile morphology after cavernous nerve injury. *Nanomedicine Nanotechnol. Biol. Med*. 2019;20:102033. https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.102033
48. Martin S., Harrington D.A., Ohlander S., Stupp S.I., McVary K.T., Podlasek C.A. Peptide amphiphile nanofiber hydrogel delivery of Sonic hedgehog protein to the penis and cavernous nerve suppresses intrinsic and extrinsic apoptotic signaling mechanisms, which are an underlying cause of erectile dysfunction. *Nanomedicine Nanotechnol. Biol Med*. 2021;37:102444. https://doi.org/10.1016/j.nano.2021.102444
49. Wang C.M., Wu B.R., Xiang P., Xiao J., Hu X.C. Management of male erectile dysfunction: From the past to the future. *Front. Endocrinol*. 2023;14:1148834. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1148834
50. Zhao W., Sun J., Yao L.Y., Hang D., Li Y.Q., Chen C.P. et al. MYPT1 reduction is a pathogenic factor of erectile dysfunction. *Commun. Biol*. 2022;5(1):744. https://doi.org/10.1038/s42003-022-03716-y

Information on author contributions

Gritskevich A.A. – concept, approval of the final version of the article.
Baitman T.P. – concept, writing text, collecting and processing material, analyzing material.
Borukaev A.U. – writing text, collecting and processing material.
Kostin A.A., Ishchenko R.V. – approval of the final version of the article.
Philimonov D.A. – concept, editing.
Golubitski K.O. – editing, analyzing material.
Glebova A.E. – collecting and processing material.

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

Информация о вкладе авторов

Грицкевич А.А. – концепция, утверждение окончательного варианта статьи.
Байтман Т.П. – концепция, написание текста, сбор и обработка материала, анализ материала.
Борукаев А.Ю. – написание текста, сбор и обработка материала.
Костин А.А., Ищенко Р.В. – утверждение окончательного варианта статьи.
Филимонов Д.А. – концепция, редактирование.
Голубицкий К.О. – редактирование, анализ материала.
Глебова А.Э. – сбор и обработка материала.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Alexander A. Gritskevich, Dr. Sci. (Med.), Head of the Urology Department, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Professor, Department of Urology and Operative Nephrology with course of Oncourology, Medical Institute of the Peoples` Friendship University of Russia Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-5160-925X.

E-mail: grekaa@mail.ru.

Tatiana P. Baitman, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Urology Department, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Assistant Professor, Department of Urology and Operative Nephrology with course of Oncourology, Medical Institute of the Peoples` Friendship University of Russia, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-3646-1664.

E-mail: bit.t@mail.ru.

Andemirkan U. Borukaev, Graduate Student, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia, https://orcid.org/0009-0008-6626-761X.

E-mail: antik.bor98@gmail.com.

Andrey A. Kostin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, First Vice-Rector for Research, Head of the Department of Urology and Operative Nephrology with course of Oncourology, Medical Institute of the Peoples` Friendship University of Russia, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-0792-6012.

Roman V. Ishchenko, Dr. Sci. (Med.), Director of Institute of Emergency and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak, Donetsk, Russia, https://orcid.org/0000-0002-7999-8955.

E-mail: info@iursdn.ru.

Dmitry A. Philimonov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Director for Research, Institute of Emergency and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak, Donetsk, Russia, https://orcid.org/0000-0002-4542-6860.

E-mail: info@iursdn.ru.

Сведения об авторах

Грицкевич Александр Анатольевич, д-р мед. наук, заведующий отделением онкоурологии и урологии, НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России; профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии РУДН, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0002-5160-925X.

E-mail: grekaa@mail.ru.

Байтман Татьяна Павловна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения онкоурологии и урологии НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России; ассистент кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии РУДН, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0002-3646-1664.

E-mail: bit.t@mail.ru.

Борукаев Андемиркан Юриевич, аспирант НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России, Москва, Россия, https://orcid.org/0009-0008-6626-761X.

E-mail: antik.bor98@gmail.com.

Костин Андрей Александрович, д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, профессор РАН, первый проректор – проректор по научной работе РУДН, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии РУДН, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0002-0792-6012.

Ищенко Роман Викторович, д-р мед. наук, директор ИНВХ им. В.К. Гусака Минздрава России, Донецк, Россия, https://orcid.org/0000-0002-7999-8955.

E-mail: info@iursdn.ru.

Филимонов Дмитрий Алексеевич, д-р мед. наук, доцент, заместитель директора по научной работе ИНВХ им. В.К. Гусака Минздрава России, Донецк, Россия, https://orcid.org/0000-0002-4542-6860.

E-mail: info@iursdn.ru.

Kirill O. Golubitski, Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Institute of Emergency and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak, https://orcid.org/0000-0002-0174-5798.

E-mail: info@iursdn.ru.

Albina E. Glebova, Research Scientist, Department of Experimental Surgery, of Institute of Emergency and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak, Donetsk, Russia.

E-mail: info@iursdn.ru.

✉ **P. Baitman,** e-mail: bit.t@mail.ru.

Received 01.05.2025;
review received 12.05.2025;
accepted for publication 13.05.2025.

Голубицкий Кирилл Олегович, канд. мед. наук, врач-хирург ИНВХ им. В.К. Гусака Минздрава России, Донецк, Россия, https://orcid.org/0000-0002-0174-5798.

E-mail: info@iursdn.ru.

Глебова Альбина Эдуардовна, сотрудник отдела экспериментальной хирургии, ИНВХ им. В.К. Гусака Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: info@iursdn.ru.

E-mail: info@iursdn.ru.

✉ **P. Baitman,** e-mail: bit.t@mail.ru.

Поступила 01.05.2025;
рецензия получена 12.05.2025;
принята к публикации 13.05.2025.

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-32-43
УДК 616-073.756.8

Arterial Spin Labeling: принципы и новые тенденции в реализации метода

В.В. Попов[1, 2], Ю.А. Станкевич[1, 2], О.Б. Богомякова[1, 2], А.А. Тулупов[1, 2]

[1] Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук (МТЦ СО РАН), 630090, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Институтская, 3а

[2] Новосибирский национальный исследовательский государственный университет (НГУ), 630090, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Аннотация

Цель. Изучить принципы и новые тенденции бесконтрастной магнитно-резонансной (МР) перфузии (ASL) на основе литературных данных.

Материал и методы. Проведен ретроспективный обзор рандомизированных клинических и перекрестных исследований с поиском в базах данных PUBMED, EMBASE, LILACS, SCOPUS, eLIBRARY на английском и русском языках за 2014–2024 гг. Ключевые слова, используемые для выбора статей: arterial spin labeling (ASL), pulsed ASL, continuous ASL, pseudocontinuous ASL, diffusion-prepared ASL, vessel-encoded ASL, бесконтрастная магнитно-резонансная перфузия.

Результаты. Было проанализировано 487 статей, 50 из которых использованы для составления обзора. В результате поиска созданы блоки статей, внутри которых был проведен анализ для изучения разновидностей метода ASL, технических характеристик и тенденций развития в данной области.

Заключение. Существующие разновидности ASL позволяют осуществлять выбор и учитывать преимущества и недостатки каждого метода для проведения диагностических исследований. Последовательность псевдонепрерывной маркировки спинов артериальной крови (pseudocontinuous Arterial Spin Labeling, pCASL) является наиболее изученным, надежным и доступным количественным методом, а развивающиеся перспективные технические способы сбора и обработки результатов позволят расширить применение данного метода в клинической и исследовательской практиках.

Ключевые слова: arterial spin labeling; PASL; CASL; pCASL; dp-pCASL; vs-ASL; ve-ASL; бесконтрастная магнитно-резонансная перфузия.

Ресурсное обеспечение: авторы благодарят Министерство науки и высшего образования РФ за доступ к МРТ оборудованию при выполнении исследования.

Финансирование: раздел, посвященный анализу возможностей ASL в изучении патогенеза инсульта, подготовлен в рамках гос. задания 1023110800234-5-3.2.25;3.1.4;3.2.12. Раздел, посвящённый описанию возможностей новых методик МРТ для оценки очагов рассеянного склероза, поддержан грантом Российского научного фонда, проект № 23-15-00377 (авторы Станкевич Ю.А. и Тулупов А.А.).

Для цитирования: Попов В.В., Станкевич Ю.А., Богомякова О.Б., Тулупов А.А. Arterial Spin Labeling: принципы и новые тенденции в реализации метода. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(2):32–43. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-32-43

Попов Владимир Владимирович, e-mail: popov.v@tomo.nsc.ru.

Arterial Spin Labeling: principles and current trends in the implementation of the method

Vladimir V. Popov[1, 2], Yulia A. Stankevich[1, 2], Olga B. Bogomyakova[1, 2], Andrey A. Tulupov[1, 2]

[1] The Institute International Tomography Center of the Russian Academy of Sciences (ITC SB RAS), 3a, Institutskaya str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

[2] Novosibirsk State University, 1, Pirogova str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

Abstract

Aim: To study the principles and new trends of contrast-free MR perfusion (ASL) based on literature data.

Material and Methods. A retrospective overview of randomized clinical and crossover studies was performed by searching databases: PUBMED, EMBASE, LILACS, SCOPUS, eLIBRARY in English and Russian languages from 2015 to 2024 years. The keywords used for article selection included: arterial spin labeling (ASL), pulsed ASL, continuous ASL, pseudocontinuous ASL, diffusion-prepared ASL, artificial intelligence ASL, vessel-encoded ASL and non-contrast MR perfusion.

Results. A total of 487 articles were analyzed, 50 of which were used to perform the review. The search results – blocks of articles were created with analysis the variations of the ASL method, its application possibilities, technical characteristics, and developmental trends of artificial intelligence in this field.

Conclusion. The existing varieties of ASL allow for the selection and consideration of the advantages and disadvantages of each method for conducting diagnostic studies. The pCASL sequence is the most studied, reliable and affordable quantitative method, and the developing promising technical methods for collecting and processing results will expand the application of the method in clinical and research practices.

Keywords:	arterial spin labeling; PASL; CASL; pCASL; dp-pCASL; vs-ASL; ve-ASL; non-contrast MR perfusion.
Resource support:	the authors thank the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for access to MRI equipment during the study.
Funding:	the section devoted to the analysis of ASL capabilities in the study of stroke pathogenesis was prepared within the framework of state assignment 1023110800234-5-3.2.25;3.1.4;3.2.12. The section devoted to the description of the capabilities of new MRI techniques for assessing multiple sclerosis foci was supported by a grant from the Russian Science Foundation, project No. 23-15-00377 (authors Stankevich Yu.A. and Tulupov A.A.).
For citation:	Popov V.V., Stankevich Yu.A., Bogomyakova O.B., Tulupov A.A. Arterial Spin Labeling: Principles and current trends in the implementation of the method. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(2):32–43. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-32-43

Введение

Бесконтрастный метод перфузионной магнитно-резонансной томографии (МРТ) – маркирование артериальных спинов (arterial spin labeling, ASL) – позволяет оценивать перфузию исследуемых тканей (мл/100 г/мин). Он имеет ряд преимуществ (неинвазивность проведения процедуры, отсутствие материальных и временных затрат на использование контрастных препаратов, отсутствие осложнений при нарушениях функции почек), дающих возможность динамического наблюдения пациента [1]. Однако при этом методика имеет такие недостатки, как чувствительность к артефактам движения и металлоконструкций, относительно низкое пространственное разрешение, длительность исследования (около 5 мин), зависимость от состояния сердечно-сосудистой системы пациента и его возраста, а также обладает ограниченной коммерческой доступностью [2]. Получение количественных данных, отражающих состояние церебрального кровотока (cerebral blood flow, CBF), требует дополнительного пре- и постпроцессинга данных [3].

Достоверность получаемых результатов по данным ASL была неоднократно продемонстрирована в сравнении бесконтрастной магнитно-резонансной (МР) перфузии, контрастных методов, перфузионной компьютерной томографии (КТ) и широко представлена в отечественной и зарубежной литературе [4]. Отмечается высокая надежность и воспроизводимость метода на МР-оборудовании разных вендоров [5]. Развитие метода ASL позволило сформировать новые подходы к диагностике ишемических поражений головного мозга, рассеянного склероза, новообразований, эпилепсий, мигрени, гидроцефалии и др., показывая высокую точность получаемых данных в сравнении с общепринятыми контрастными методами [6].

Цель обзора: изучить принципы и новые тенденции ASL на основе литературных данных. Для этого был проведен обзор рандомизированных клинических и перекрестных исследований с поиском в базах данных PUBMED,

 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-32-43

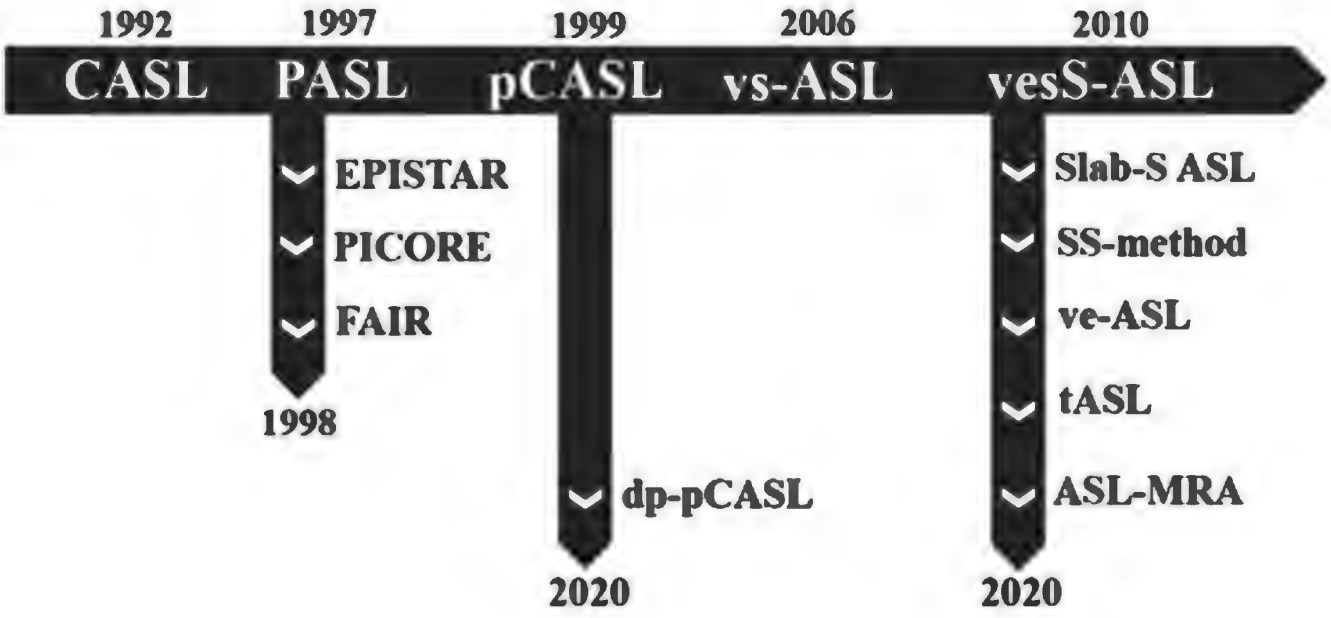


Рисунок 1. Схема появления разных вариантов ASL последовательностей. CASL – непрерывная ASL (continuous ASL); PASL – импульсная ASL (pulsed ASL); pCASL – псевдонепрерывная ASL (pseudocontinuous ASL); dp-pCASL – pCASL, подготовленный диффузией (diffusion prepared-pCASL); vs-ASL – скорость-селективная ASL (velocity-selective ASL); vesS-ASL – сосуд-селективная ASL (vessel-selective ASL), Slab-S ASL – область-селективная ASL (Slab-selective ASL), SS-method – суперселективный метод (superselective method); ve-ASL – сосуд-кодирующий метод (vessel-encoding ASL), tASL – территориальная ASL (territorial ASL)

Figure 1. The scheme of the appearance of different ASL variants. CASL continuous ASL, PASL – pulsed ASL, pCASL – pseudocontinuous ASL, dp-pCASL – diffusion-prepared pCASL, vs-ASL – velocity-selective ASL, vesS-ASL – vessel-selective ASL, Slab-S ASL – Slab-selective ASL, SS-method – superselective method, ve-ASL – vessel-encoding ASL, tASL – territorial ASL

EMBASE, LILACS, SCOPUS, eLIBRARY на английском и русском языках за 2014–2024 гг. Ключевые слова, используемые для выбора статей, были определены на основе стратегии PICO: arterial spin labeling, pulsed ASL, continuous ASL, pseudocontinuous ASL, diffusion-prepared ASL, velocity-encoded ASL, бесконтрастная МР-перфузия. В данном обзоре представлен принцип и разновидности методов ASL, основные параметрические характеристики и возможности программной постобработки бесконтрастной МР-перфузии.

Принцип и разновидности методов ASL-перфузии

Последовательность ASL заключается в получении контрольных и меченых изображений, в которых статические сигналы тканей идентичны, но намагниченность притекающей крови различна. Это достигается путем радиочастотного (РЧ) маркирования импульсами, которые насыщают артериальную кровь ниже области интереса. Вычитание между контрольными и мечеными изображениями устраняет статические эффекты, а оставшиеся сигналы представляют собой региональный кровоток. Существует несколько разновидностей ASL-перфузии, отличающихся по надежности, длительности сбора данных и технической сложности. Учитывая преимущества и диагностические возможности, разработка новых ASL последовательностей продолжается и на сегодняшний день (рис. 1).

1. Непрерывная ASL (continuous ASL, CASL). В данной последовательности применяется постоянный градиент и длинный РЧ-импульс, частота которого настраивается таким образом, чтобы соответствовать частоте Лармора в определенной небольшой плоскости маркирования кровеносных сосудов, расположенных ниже зоны интереса. Однако недостатками метода является низкая эффективность маркирования, которая может зависеть как от изменения реологических свойств крови, так и от скорости ее транзита. Недостатком CASL, помимо высокой РЧ-нагрузки на пациента, является необходимость наличия специального аппаратного и программного обеспечения для непрерывной передачи длинных РЧ-импульсов, что существенно удлиняет время проведения исследования [7].

Также импульсы инверсии, используемые в CASL, приводят к явлению переноса намагниченности (magnetization transfer, MT), который возникает, когда РЧ-импульс, сосредоточенный в инверсионной области, «выходит за пределы» и косвенно снижает сигнал в отображаемом срезе посредством внерезонансных взаимодействий воды и макромолекул [8]. Для преодоления этого недостатка контрольное изображение может получаться с использованием второго инверсионного импульса, идентичного первому, но расположенного в противоположной стороне отображаемого среза. Эффекты MT внутри отображаемого среза одинаковы для меченых и контрольных изображений и устраняются путем субтракции. Другим вариантом решения MT является применение разделения инвертирующего импульса на две части посредством амплитудной модуляции [9]. Поскольку разделенные полосы инверсионного импульса имеют половину амплитуды исходного и расположены близко друг к другу, то эффект MT на отображаемом срезе остается неизменным и исчезает при вычитании последовательностей (рис. 2). В настоящее время CASL является надежным инструментом для проведения клинических наблюдений в оценке острых и хронических ишемических поражений головного мозга, при нейродегенеративных заболеваниях и эпилепсиях.

2. Импульсная ASL (pulsed ASL, PASL) характеризуется быстрым изменением намагниченности участка ткани (толщиной до 10–15 см) проксимальнее области

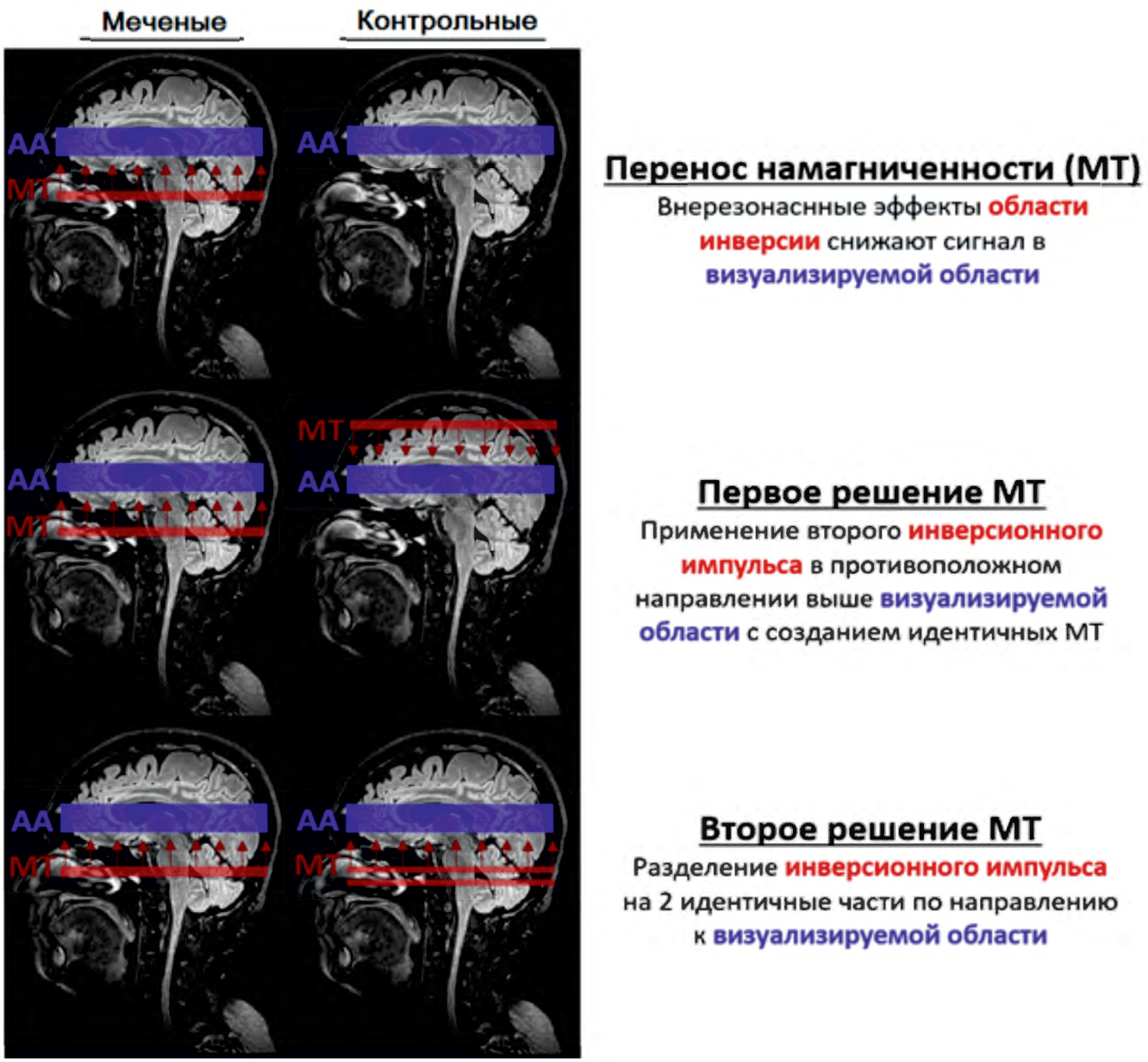


Рисунок. 2. Проблема переноса намагниченности в CASL и методы решения. Красные стрелки (MT, magnetization transfer) – перенос намагниченности; красный блок – область инверсионного импульса; синий блок (AA, acquisition area) – визуализируемая область
Figure 2. The problem of magnetization transfer in CASL and methods of solution. Red arrows (MT) – magnetization transfer; red block – the area of the inversion pulse; blue block (AA) – acquisition area

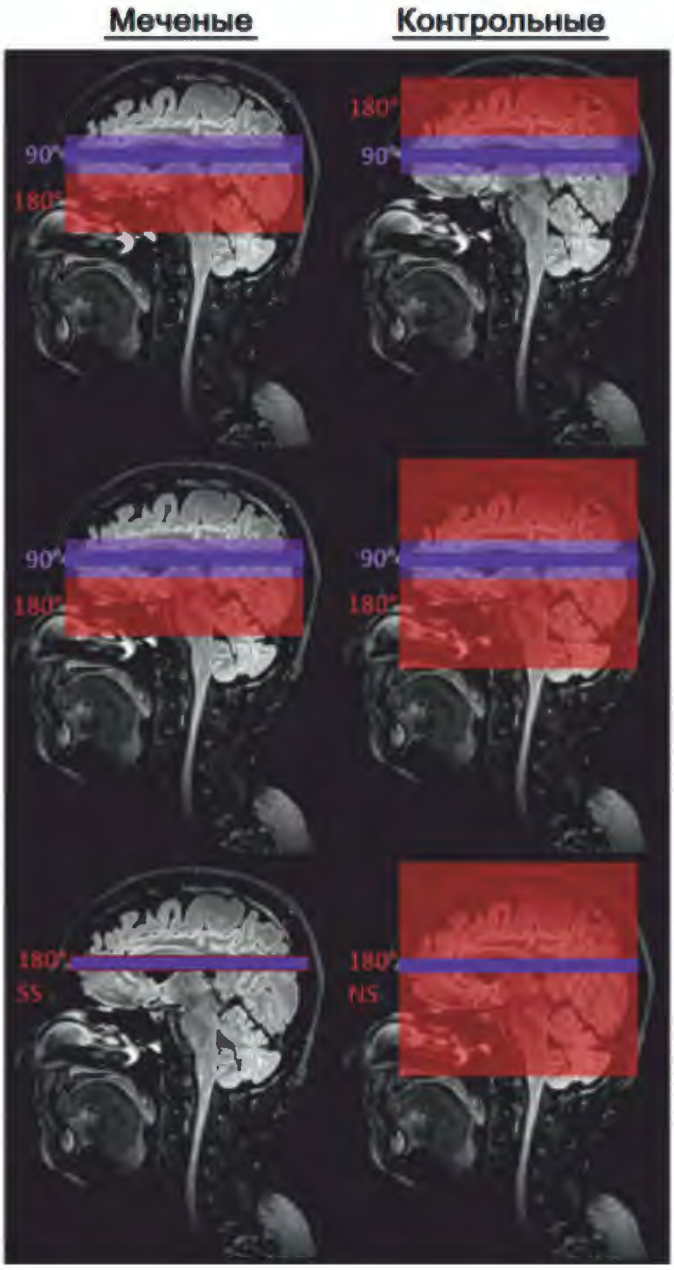
интереса за счет одиночного РЧ-импульса или короткой последовательности импульсов (до 20 мс). В данном методе инверсия обычно реализуется с использованием селективного адиабатического инверсионного импульса. Основные преимущества PASL по сравнению с CASL заключаются в том, что эффективность инверсии достаточно высока и постоянна, а значение удельной скорости поглощения сигнала (specific absorption rate, SAR) находится на низком уровне [10].

Однако недостатком метода является то, что соотношение «сигнал/шум» (signal-to-noise ratio, SNR) существенно ниже, чем у CASL. Кроме того, размер маркирования ограничен пространственными возможностями катушки, в то время как в CASL ширина маркирования контролируется длительностью подаваемого импульса. При этом в практической деятельности при исследовании головного мозга пространство маркирования PASL обычно ограничено около 20 см в длину.

Для проведения количественной оценки кровотока необходимо контролировать время маркирования. Разработано множество оптимизированных вариантов PASL, которые отличаются техническими деталями маркировки, последовательностью РЧ-импульсов, способом маркировки, а также контрастностью изображений в статическом сигнале ткани [11].

2.1. Нацеливание сигнала на основе эхо-планарной визуализации с помощью чередующихся РЧ-импульсов (Echo-Planar Imaging-based Signal Targeting by Alternating Radiofrequency pulses, EPISTAR) является первым методом PASL, разработанным в 1990 г. Стратегия заключается в начальном селективном 90-градусном РЧ-импульсе со спойлером и насыщением визу-

 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-32-43



EPISTAR

90°-импульсные спойлеры, проходящие через **область визуализации** с последующим **инверсионным импульсом**. Контрольные изображения с **90°-импульсными спойлерами** и **инверсионным импульсом** над областью интереса.

PICORE

90°-импульсные спойлеры, проходящие через **область визуализации** с последующим **инверсионным импульсом**. Контрольные изображения **90°-импульсными спойлерами** и неселектирующим внерезонансным **инверсионным импульсом**.

FAIR

Срез-селектирующая инверсия в области визуализации с последующим **неселективным инверсионным импульсом**.

Рисунок. 3. Обзорные схемы последовательностей PASL: EPISTAR, PICORE, FAIR. Красный блок – область инверсионного импульса; синий блок – визуализируемая область; фиолетовый блок – область нанесения 90-градусных спойлеров; SS – срез-селектирующий; NS – неселективный
Figure 3. Overview schemes of PASL sequences: EPISTAR, PICORE, FAIR. Red block – the area of the inversion pulse; blue block – the visualized area; purple block – the area of application of 90-degree spoilers; SS – slice-selective; NS – non-selective

ализируемого среза шире, чем предполагаемая область интереса. Затем проксимально применяется широкая область инверсии с использованием адиабатического 180 градусного РЧ-импульса. Следующим этапом проводится субтракция из контрольных изображений, в результате получается перфузионно-взвешенное изображение с минимизацией намагниченности от статичных тканей [12]. Односрезовый EPISTAR впоследствии был основой для разработки нескольких многосрезовых вариантов (рис. 3).

2.2. Проксимальная инверсия с контролем внерезонансных эффектов (Proximal Inversion with Control of Off-Resonance Effects, PICORE) является асимметричным многосрезовым методом PASL с идентичной последовательностью маркирования и насыщением области визуализации. Однако данный метод отличается 180-градусным инверсионным импульсом, который подается со сдвигом частоты относительно среза изображения при отсутствии пространственного градиента [13] (см. рис. 3).

2.3. Поток-чувствительное чередующееся инверсионное восстановление PASL (Flow-sensitive Alternating Inversion Recovery, FAIR) использует стратегию симметричной области маркирования для создания маркированных и контрольных изображений. Метод начинается с селектирующего 180-градусного инверсионного импульса, расположенного внутри визуализируемой области интереса для минимизации артефактов от РЧ-импульсов и обеспечения равномерной инверсии сигнала. Спустя определенное время задержки транзита крови следует неселективный инверсионный импульс

на всю область визуализации [14]. Болюс маркированной крови может не попадать точно в область сканирования из-за задержки транзита и дисперсии крови, в связи с чем было предложено несколько модификаций последовательности импульсов (см. рис. 3).

Одним из них является количественная визуализация перфузии с использованием однократного вычитания (Quantitative Imaging of Perfusion using a Single Subtraction, QUIPSS), включающая в себя добавление одиночного 90-градусного импульса насыщения перед считыванием [15], который применялся либо к области визуализации (QUIPSS I), либо к области маркирования (QUIPSS II).

Выбор между методами EPISTAR, PICORE и FAIR должен зависеть от ожидаемой геометрии, потока крови и области визуализации. Так, PICORE осуществляет маркирование с одной стороны и больше подходит для визуализации перфузии головного мозга в аксиальных срезах [14]. Когда приток крови в область интереса осуществляется с разных сосудов и направлений, рекомендуется применение FAIR в связи с его способностью осуществлять двустороннее маркирование сосудов, что может быть полезно в диагностике сосудистого русла почек или для проведения оценки церебральной перфузии в сагиттальных срезах [16]. В ряде случаев EPISTAR может иметь преимущество в связи с малым количеством возможных артефактов от вихревых токов благодаря применению сбалансированных градиентов между контрольными и маркированными изображениями. Однако клиническое применение данного метода представлено в литературе малочисленными источниками [17].

3. Псевдонепрерывная ASL (pseudocontinuous ASL, pCASL) использует длительный период маркировки (около 2 с) с быстрым нанесением многочисленных (приблизительно 1000) коротких РЧ-импульсов на плоскость маркировки со скоростью приблизительно один импульс в миллисекунду. При этом намагниченность крови непрерывно инвертируется во время транзита через плоскость маркировки, ориентированную перпендикулярно питающим артериям ниже зоны интереса, посредством индуцированной 180-градусной инверсии [18].

По сравнению с CASL pCASL обеспечивает более высокую эффективность маркирования и может быть реализован на современных клинических сканерах с подходящим программным обеспечением. В то же время по сравнению с PASL pCASL обладает достаточно высоким SNR и менее чувствителен к дисперсии области маркирования. Однако эффективность мечения pCASL не так велика, как в PASL, к тому же pCASL очень чувствителен к артефактам, движению пациента, скорости потока, углу потока, а также неоднородностям поля [19]. Кроме этого, существует сложность получения количественных результатов, что решается путем дополнительной пре- и постобработки изображений.

Применение метода pCASL наиболее изучено у пациентов с ишемическим поражением головного мозга, где повышенные показатели церебральной перфузии в области очага инсульта связаны с конечным благоприятным исходом. При этом методика позволяет дополнительно проводить оценку коллатерального кровотока, что может оказать существенное влияние на тактику лечения [20]. Другой областью применения бесконтрастной МР-перфузии является оценка демиелинизирующих заболеваний головного мозга. Так, значение CBF у пациентов с рассеянным склерозом потенциально может быть объективным маркером для мониторинга активности заболевания даже при отсутствии структурных изменений [21]. По данным pCASL, наблюдается снижение CBF как в визуально-интактных отделах белого вещества, так и в сером веществе у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим типом течения. Снижение CBF наиболее выражено у пациентов с первично-прогрессирующим типом течения РС, что достоверно коррелируют с клинической нетрудоспособностью пациента, тогда как CBF отдельно серого вещества коррелирует с нейропсихологическими дисфункциями [22].

Кроме этого, pCASL применяется для оценки новообразований головного мозга, что наряду со структурными рутинными методиками позволяет трактовать степень и тяжесть выявленной патологии у пациента. При этом бесконтрастная МР-перфузия, по данным исследователей, может предсказать гистопатологическую плотность сосудов новообразований головного мозга и может быть полезна при различии степени злокачественности опухолей глиального ряда и их классификации [23]. Метод pCASL позволяет идентифицировать эпилептогенные очаги и может использоваться в диагностике мигрени, гидроцефалии, болезни Мойя-Мойя, заболеваниях поджелудочной железы и почек [24, 25].

3.1. Одной из разновидностей pCASL является предварительная подготовка диффузией (diffusion prepared-pCASL, dp-pCASL). Данный метод позволяет проводить количественную оценку скорости обмена жидкости через гематоэнцефалический барьер, используя небольшое диффузионное взвешивание (b = 50 с/мм2) для дифференциации сигнала ASL от капилляров и ткани головного мозга на основе разницы коэффициентов диффузии [26]. Однако одним из существенных недостатков указанного метода является высокая чувствительность к движениям пациента, что вызывает дополнительную фазу в k-пространстве при наличии градиентов подготовки к диффузии, а некогерентность фазы между сегментированными повторами может привести к серьезным артефактам на перфузионных изображениях. Для достижения достоверных и достаточно быстрых результатов исследования рекомендуется применять относительно толстые срезы (до 8 мм) и только одну задержку после маркировки (1800 мс), что поможет улучшить SNR [27]. В литературе представлены единичные результаты применения данного метода на примере оценки гематоэнцефалического барьера и его дисфункции у пациентов с лейкоэнцефалопатией [28].

4. Скорость-селективная ASL (velocity-selective ASL, vs-ASL) осуществляет маркировку крови в зависимости от ее скорости в определенной области интереса. РЧ-импульсы инвертируют спины артериальной крови выше выбранной скорости, называемой скоростью отсечки (Vcut) с помощью короткой (10–20 мс) РЧ-последовательности и потокочувствительных градиентных импульсов. Во время визуализации спины, текущие выше выбранной скорости, насыщаются, при этом измеряется только маркированная артериальная кровь, которая ниже значений Vcut. Таким образом, vs-ASL нечувствителен к артериальным транзиторным артефактам, в отличие от других методов ASL, обладает наилучшим SNR соотношением среди описанных методов [29]. Современные технические разработки повысили надежность и эффективность маркировки vs-ASL, что делает его потенциаль-

 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-32-43

но более выгодным подходом ASL в широком спектре научных и клинических задач. Так, применение данного метода описано у пациентов с болезнью Мойя-Мойя [29], при стенозах сонных артерий, в оценке новообразований головного мозга [30]. Кроме этого, метод vs-ASL позволяет оценивать кровоток и состояние почек, сердца и плаценты [31].

5. Сосуд-селективная ASL (vessel-selective ASL, vesS-ASL) позволяет оценивать общее количество поступающей крови в область интереса через конкретный сосуд, что является главным преимуществом метода в сравнении с другими видами бесконтрастной МР-перфузии и контрастными КТ/МРТ-перфузиями. Зоны перфузии при этом демонстрируют широкую вариабельность из-за анатомических и гемодинамических изменений в головном мозге [32]. Клиническое применение данного метода включает оценку наличия коллатерального кровотока при стенотических заболеваниях, артериовенозных мальформациях, новообразованиях, ишемических поражениях головного мозга [33].

5.1. Область-селективная маркировка отдельных артерий (slab-selective single artery labeling) заключается в использовании обычного селективного инверсионного импульса с правильным позиционированием угла нанесения для охвата интересующей артерии. Однако данная задача может быть сложна из-за извитости сосудов. В область маркирования селективный сосуд должен входить полностью для получения необходимого болюса меченой крови [34]. Применение данного метода в клинических и исследовательских случаях не представлено.

5.2. Суперселективный метод (superselective method) позволяет точно визуализировать перфузию от одной конкретной артерии за счет непрерывной динамической ротации градиента вокруг области сканирования с переменным шагом. Амплитуда градиентных колебаний при этом должна выбираться как компромисс между эффективностью маркирования и возможностью маркирования других близлежащих артерий. Суперселективный метод является надежным методом визуализации у пациентов со стеноокклюзирующей болезнью и артериовенозными мальформациями Он позволяет учитывать индивидуальные паттерны региональной перфузии головного мозга и демонстрирует высокую корреляцию получаемых результатов с данными контрастной МР-перфузии [35].

5.3. Сосуд-кодирующий метод (vessel-encoding ASL). Учитывая ограниченность времени сканирования, предпочтение отдается наиболее оптимизированным и быстрым последовательностям, что выражается в маркировании сразу нескольких питающих артерий одновременно, используя модель PASL или pCASL. Наиболее современным подходом является кодирование артерий путем маркирования области интереса сразу нескольких артерий, что в то же время может вызывать сложности из-за их извитости. В каждой из питающих артерий происходит кодирование маркированной и контрольной намагниченности, следуя матрице Адамара. Однако из-за существующих различий в геометрии питающих артерий и технических ограничениях данные схемы кодирования не всегда могут быть реализуемы. Применение данного метода наиболее хорошо изучено в оценке коллатералей у пациентов с острыми и хроническими нарушениями головного мозга, показывая высокую достоверность получаемых результатов [36].

5.4. Территориальная ASL (territorial ASL) обычно включает в себя применение суперселективного и сосуд-кодирующего методов одновременно. Планирование обычно основывается на TOF-изображениях, при этом движение пациента может не только ухудшить качество перфузионных карт, но и полностью лишить возможности их получения. В реальных клинических ситуациях необходимо учитывать относительные преимущества и недостатки каждого метода с точки зрения эффективности маркирования и скорости получения изображений. Способность суперселективного метода точно определять территорию перфузии одного сосуда лучше, чем у сосуд-кодирующего (рис. 4) [37]. Однако клиническое применение данного метода описано только у пациентов с гиперпластической передней хориоидальной артерией, что позволяет проводить достоверную оценку церебрального кровотока [38].

5.5. Метод ASL-ангиографии (ASL-MRA). Данная последовательность позволяет проводить селективное маркирование сосудов с большой временной гибкостью и достаточно высоким пространственным разрешением. Для ASL-MRA можно использовать PASL, который уже неоднократно доказал свою практическую применимость. Однако существующие технические сложности делают pCASL более предпочтительным вариантом. Возможно множество вариаций метода: применение дополнительных импульсов насыщения для подавления сигналов из аорты или полой вены, опции «Tag-on/Tag-off», использующие вычитание изображений для улучшения подавления фона; способность селективно выбирать венозное или артериальное русло [39]. Существующие ограничения в виде чувствительности к транзиту крови, а также необходимость ориентировать строго по потоку крови внутри сосуда составляют определенные сложности при наличии у пациента стеноза просвета артерий. В связи с этим активно развивается метод CAPRIA (Combined Angiography and Perfusion using Radial Imaging and ASL), который заключается в проведении одновременной комбинированной ангиографии и перфузии с использованием радиальной визуализации и ASL, но его клиническое применение остается предметом изучения [40]. Метод ASL-ангиографии, включая дополнение CARPIA, обладает высоким потенциалом для эффективной оценки как макрососудистого кровотока, так и перфузии тканей за одно сканирование с потенциальным применением у пациентов со стеноокклюзирующими заболеваниями [41].

Перспективы развития ASL

Одной из потенциальных областей развития является применение ASL в функциональной МРТ. Измерение церебрального кровотока по данным ASL является прямым физиологическим коррелятом выработки и потребления аденозинтрифосфорной кислоты, что указывает на активность головного мозга в различных функциональных состояниях. Так, CBF отражает в том числе доставку глюкозы, кислорода и других питательных веществ в головной мозг для поддержания базального производства аденозинтрифосфата и его пополнения при функциональной активации, учитывая, что методы CBF основаны на компартментном моделировании и описывают динамику эндогенного индикатора в капиллярном русле до его перераспределения в венозное русло [42]. Однако существующие теоретические и экспериментальные

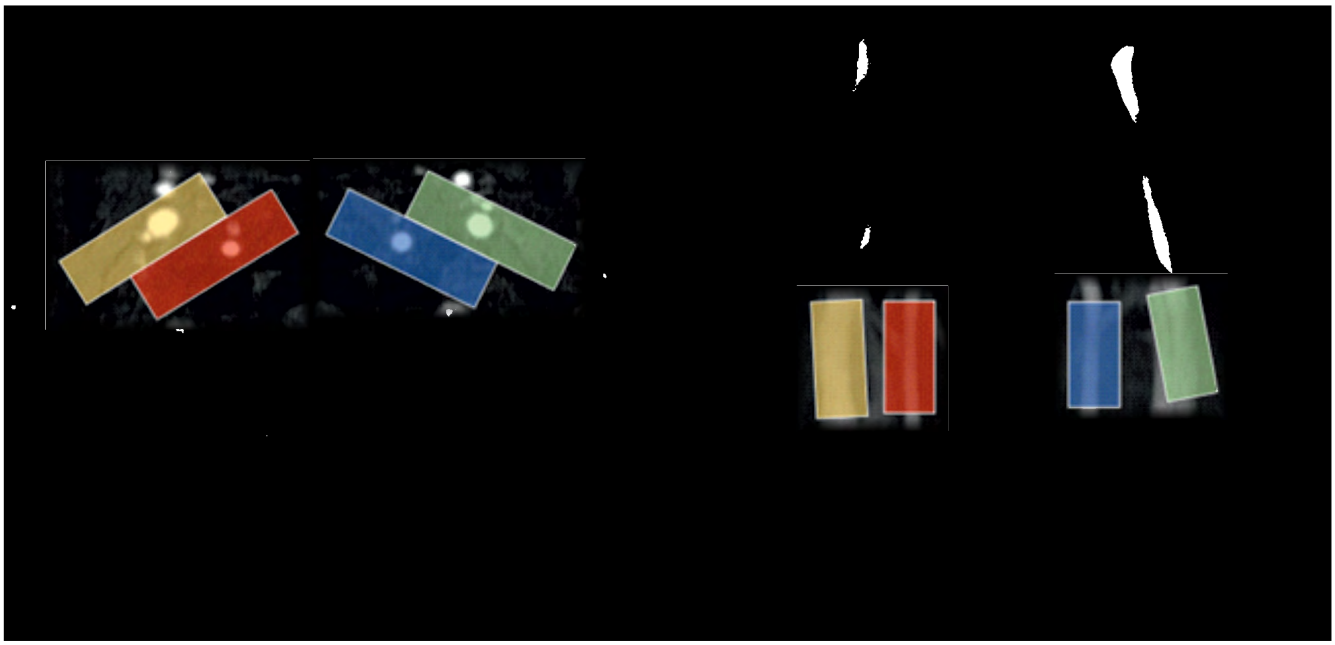


Рисунок. 4. Области селективного маркирования сосуд-селективной ASL магистральных артерий шеи
Figure 4. Areas of selective marking of the main arteries of the neck by vessel-selective ASL

сложности (низкое соотношение сигнал шум и временное разрешение) не позволяют сделать ASL методом выбора при анализе нейрональной активности головного мозга в состоянии покоя или в методах функциональной МРТ, основанных на задачах (task-based fMRI).

Исследования в данной области по-прежнему продолжаются в направлениях поиска подходящего физиологического коррелята, комбинировании ASL и BOLD-сигналов, а также в разработке аналитических методов, способных увеличить чувствительность метода [43].

Другой перспективной областью является применение ASL при высокой напряженности поля. B0 улучшается как за счет увеличения SNR, так и за счет более длительного времени T1-релаксации крови, что может быть компенсировано сокращением времени сканирования, повышением пространственного разрешения или эффективности маркирования. Однако неоднородность B0-поля, а также быстрое затухание T2/T2*-эффектов и повышенный физиологический шум являются препятствием для широкого использования ASL в сверхвысокопольных томографах [44]. Неоднородность B0 может быть уменьшена с помощью предварительного сканирования и оценки смещений поля в каждом местоположении сосуда, которые затем могут быть скорректированы с помощью поперечного градиента. Различные модели постобработки позволяют ограничить влияние затухания T2/T2* эффектов при 7 Тесла и сделать метод потенциально более устойчивым к применению. Несмотря на теоретический потенциал ASL в сверхвысокопольных томографах, дальнейшая оптимизация метода в этой области продолжается.

Существующие различные последовательности ASL, отличающиеся по коммерческой доступности, эффективности, изученности, а также технической сложности, предоставляют исследователю выбор в применении наиболее подходящей методики для функциональной оценки состояния пациента. Несмотря на активно развивающиеся новые подходы, наиболее надежным и широко представленным в литературе методом является pCASL. Именно он зарекомендовал свою потенциальную ценность в клинических и исследовательских случаях [45].

Основные параметрические характеристики ASL

Для получения надежных качественных и количественных результатов методом бесконтрастной МР-перфузии следует придерживаться определенных параметров сбора изображений, включающих длительность и задержку маркирования, подавление фона в области сканирования, а также учитывать пространственные подходы к сбору данных. Далее представлены характеристики ключевых параметров ASL.

Длительность маркирования (labeling duration, LD)

Достижение оптимальной продолжительности маркирования определяется временем продольной релаксации, а также влиянием LD на время повторения (time repetition, TR). При этом сигнал ASL повышается с увеличением LD, а более длительные периоды LD увеличивают TR и тем самым уменьшают количество возможных усреднений значений, получаемых в единицу времени. Длительность LD до 4 с может увеличить SNR, однако слишком большая продолжительность мечения увеличивает зависимость сигнала от T1-времени ткани. Длительность маркирования зависит от напряженности поля, выбранного метода и ожидаемой скорости потока крови. Так, для визуализации мозга при 1,5 Т типичная LD находится в пределах 700 мс для PASL и 1500 мс – для pCASL. Клинический опыт применения более длительного LD менее обширен, в связи с чем при силе поля в 3,0 Т рекомендуется применять LD, равное 1800 мс, в качестве определенного компромисса между увеличением SNR, чувствительностью T1-сигнала и ограниченным клиническим опытом [2].

Задержка маркирования (post labeling delay, PLD)

В методах ASL применяется временная задержка между нанесением инвертирующих РЧ-импульсов и получением изображения, чтобы позволить меченому болюсу дойти и проникнуть в ткань визуализируемой области. Од-

 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-32-43

нако терминология для разных методов различная. Так, для pCASL используются две временные точки последовательности импульсов маркировки: начало и конец, которые разделены длительностью маркировки 1500–2000 мс. Время между окончанием этой последовательности импульсов и получением изображения называется PLD. Для PASL время импульса маркировки характеризуется одним моментом времени (10–20 мс). Время от подачи этого импульса до получения изображения называется временем инверсии (time inversion, TI). Поскольку PLD относится к моменту, когда конец меченого болюса покидает плоскость мечения в pCASL, аналогичным временем в PASL является время, в которое меченый болюс проходит через дистальный конец области маркирования – в PASL оно обычно неизвестно и не контролируется.

Существует множество исследований, где применяется одинаковое или множественное время PLD, однако в последнем случае это требует дополнительного времени для сбора изображений и снижает SNR. В связи с этим наиболее изученным и надежным является одинаковое время PLD [46]. При этом, по данным исследований, скорость кровотока в сонной артерии уменьшалась с возрастом, поэтому PLD при визуализации pCASL сильно зависит от физиологического состояния испытуемых (табл. 1). Подбор индивидуальных параметров PLD у пациентов может быть осуществлен с помощью CASL или pCASL путем изменения продолжительности PLD и LD, а также с помощью более сложных стратегий кодирования Адамара.

Таблица 1. Параметры задержки маркирования (post labeling delay, PLD) pCASL

Table 1. Parameters of the post labeling delay (PLD) pCASL

Параметры PLD	Значения, мс
Задержка маркирования pCASL – новорожденные	2000
Задержка маркирования pCASL – дети	1500
Задержка маркирования pCASL – здоровые люди в возрасте < 70 лет	1800
Задержка маркирования pCASL – здоровые люди в возрасте >70 лет	2000
Задержка маркирования pCASL – взрослые пациенты с хроническими заболеваниями	2000

Подавление фона области сканирования

Макро- и микродвижения пациента вызывают изменение сигнала с появлением артефактов, которые пропорциональны интенсивности сигнала. Данный эффект можно нивелировать путем подавления фона (background suppression, BS), что позволяет заметно улучшить SNR. Реализация BS представляет собой начальный импульс насыщения, нацеленный на определенную область визуализации, за которым следуют импульсы инверсии с известными заданными параметрами, что приводит к тому, что продольная намагниченность статической ткани приближается к нулю. При этом чем больше количество инверсионных импульсов, тем точнее можно подавить статическое напряжение ткани в широком диапазоне значений T1-релаксации. Таким образом, сигнал ASL сохраняется, в то время как статический сигнал ткани практически устраняется. Эффективность импульсов инверсии высока и достигает 95%, поэтому каждый импульс инверсии уменьшает сигнал ASL примерно на 5%.

Подходы к сбору данных при визуализации

Для метода ASL более предпочтительными являются 3D-последовательности, поскольку они используют одно время TR (оптимально для супрессии фона) и обладают наилучшим SNR. При этом однократное 3D-считывание является перспективным вариантом, и на данный момент исследования его клинического применения продолжаются. Рекомендуются такие 3D методы, как GRASE, multi-echo (RARE) или stack-of-spirals, которые характеризуются оптимальным значением SNR и слабой чувствительностью к неоднородностям поля [47]. К тому же данные методы сбора позволяют обеспечить очень высокую степень супрессии фона, однако они сильно подвержены движениям пациента. Исследователи отмечают, что stack-of-spirals обеспечивает избыточную выборку в центре k-пространства и может нивелировать движения объекта исследования, а также привести к размытию в плоскости из-за резонансных смещений. В свою очередь, многосрезовую однократную 2D-эхо-планарную визуализацию можно рассматривать как альтернативу, поскольку она доступна во всех существующих системах и обладает меньшей чувствительностью к артефактам движения пациента. Применение 2D-методов визуализации приводит к снижению качества супрессии фона и увеличению времени сканирования. При получении 2D-изображений супрессия фона будет оптимальной только для одного или нескольких срезов. Данный эффект можно дополнительно проанализировать и учитывать при расчете данных перфузии путем применения определенной реконструкции изображений.

Время повтора (time repetition, TR) должно быть достаточно продолжительным, чтобы обеспечить релаксацию меченых спинов между сборами данных, обычно более 3500 мс. При этом используется минимальное время эхо-сигнала (time echo, TE) [25].

Усреднение сигнала

Для получения нормального соотношения «сигнал/шум» при подходящем времени визуализации в пределах 4–6 мин потребуется несколько усреднений сигнала. Для 2D-методов необходимо от 30 до 50 усреднений сигналов при 3,0 Т и более 50 при 1,5 Т. Для 3D-методов 2–4 усреднений сигналов будет достаточно (рис. 5) [25].

Возможности программной постобработки данных ASL

Существует множество наборов инструментов для обработки получаемых данных по бесконтрастной МР-перфузии с получением качественных и количественных значений [48]. Коммерческие вендоры предлагают зачастую постобработку с получением качественной оценки состояния кровотока. При этом получение количественных данных перфузии в мл/100 г/мин требует применения дополнительного программного обеспечения, включающего следующие этапы: сегментация Т1-ВИ, корегистрация и нормализация данных с картами перфузии, формирование и наложение субтракционных масок (табл. 2).

Для получения надежных и точных результатов церебральной перфузии рекомендуется также применять частичную коррекцию объема в смежных областях белого и серого вещества головного мозга Отдельно стоит уделять внимание коррекции движений пациента и корегистрации с B0-картой поля. Существующие программные обеспечения различаются по возможностям анализа, однако большинство из них способны обрабатывать базовые данные pCASL и PASL с подсчетом количественных значений перфузии.

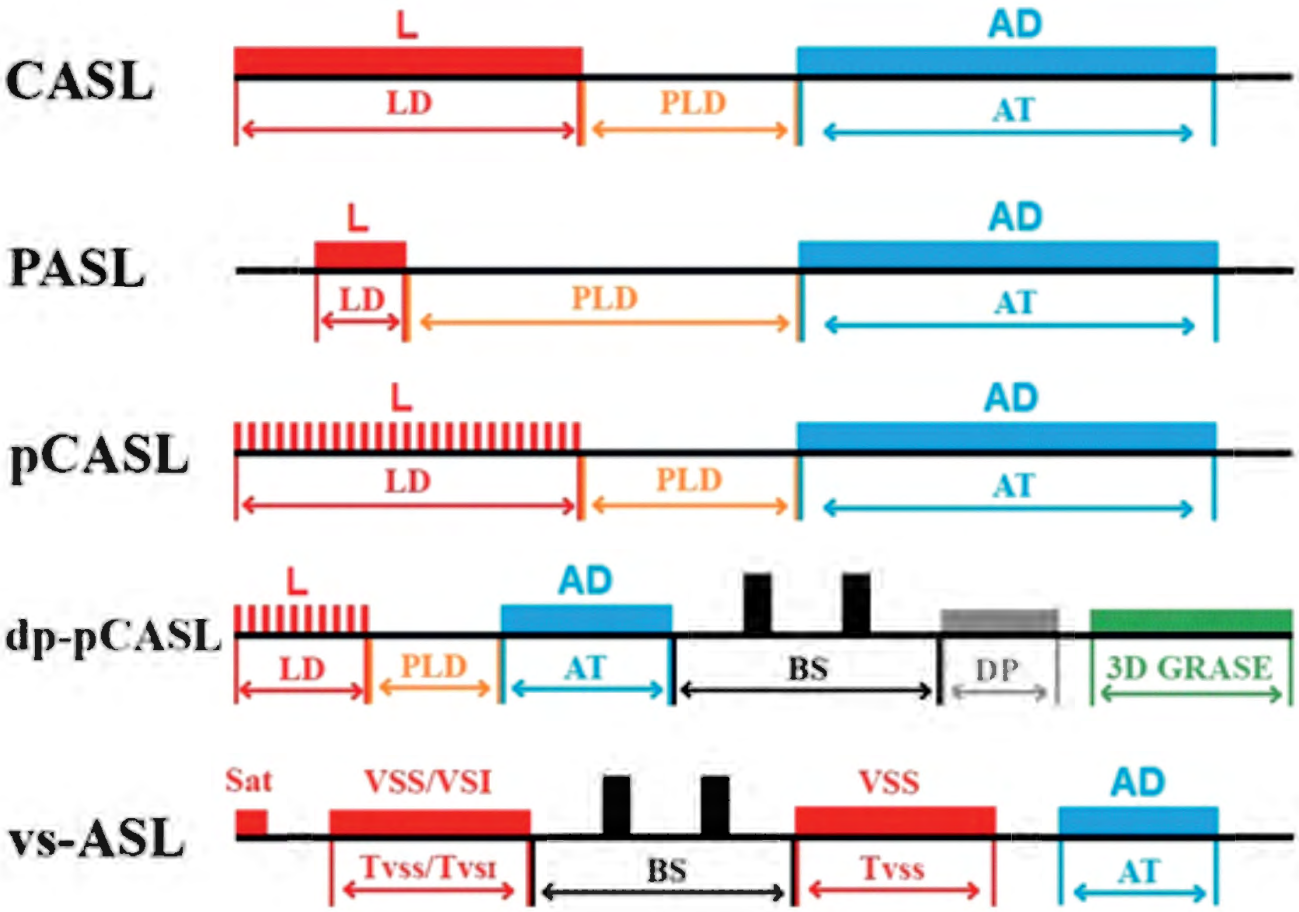


Рисунок. 5. Обзор импульсных схем для ASL. CASL – непрерывная ASL (continuous ASL); PASL – импульсная ASL (pulsed ASL); pCASL – псевдонепрерывная ASL (pseudocontinuous ASL); vs-ASL – скорость-селективная ASL (velocity-selective ASL); dp-pCASL – pCASL, подготовленный диффузией (diffusion prepared-pCASL); L – маркирование (labeling); AD – сбор данных (acquisition data); LD – время маркирования (labeling duration); PLD – задержка маркирования (post labeling delay); AT – время сбора данных (acquisition time); Sat – сатурация (saturation); VSS – скорость-селективная сатурация (velocity-selective saturation); VSI – скорость-селективная инверсия (velocity-selective inversion); TVSS/VSI – время скорость-селективной сатурации/инверсии (time of VSS/VSI); BS – супрессия фона (background suppression); DP – подготовка диффузией (diffusion preparation)
Figure 5. Overview of pulse schemes for ASL. CASL – continuous ASL; PASL – pulsed ASL; pCASL – pseudocontinuous ASL; vs-ASL – velocity-selective ASL; dp-pCASL – diffusion prepared-pCASL; L – labeling; AD – acquisition data; LD – labeling duration; PLD – post labeling delay; AT – acquisition time; Sat –saturation; VSS – velocity-selective saturation; VSI – velocity-selective inversion; TVSS/VSI – time of VSS/VSI; BS – background suppression; DP – diffusion preparation

Таблица 2. Программное обеспечение для постобработки данных ASL

Table 2. Software for ASL data postprocessing

Программное обеспечение	Разработчик	Особенности обработки
ASLtbx	University of Pennsylvania	Поддерживает NiifTi-формат. Возможно T1-сегментирование на основе SPM12. Поддерживает частичную коррекцию объема. Может использоваться для глубокого машинного обучения
ASL-MRICloud	Johns Hopkins School of Medicine	Поддерживает NiifTi-формат. Возможно T1-сегментирование на основе T1W-MRICloud tool. Доступна онлайн версия
BASIL	University of Oxford, University of Nottingham	Поддерживает NiifTi-формат. Возможно T1-сегментирование на основе FSL-FAST. Поддерживает частичную коррекцию объема
ExploreASL	Amsterdam UMC	Встроенная функция конвертирования в NIIfTi-изображения – dcm2niix. Возможно T1-сегментирование на основе SMP-CAT12. Поддерживает частичную коррекцию объема
ASAP	Institute of Psychiatry at King's College London (UK); LAIMBIO, Rey Juan Carlos University (Spain)	Поддерживает dicom и NiifTI-формат изображений. Возможно T1-сегментирование на основе SPM12. Поддерживает частичную коррекцию объема

Заключение

Существующее разнообразие последовательностей ASL дает возможность осуществлять выбор наиболее подходящей под конкретную диагностическую задачу с учетом преимуществ и недостатков каждого метода. При этом последовательность pCASL является наиболее изученным надежным и доступным количественным методом в клинической практике. Развивающиеся новые ASL-последовательности и технические способы сбора, обработки результатов позволяют расширить перспективу применения метода ASL в научных исследованиях.

Литература / References

1. Clement P., Petr J., Dijsselhof M.J., Padrela B, Pasternak M., Dolui S. et al. A beginner's guide to Arterial Spin Labeling (ASL) image processing. *Front. Radiol*. 2022;14(2):929533. https://doi.org/10.3389/fradi.2022.929533
2. Alsop D.C., Detre J.A., Golay X., Günther M., Hendrikse J., Hernandez-Garcia L. et al. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. *Magn. Reson. Med*. 2015;73(1):102–116. https://doi.org/10.1002/mrm.25197
3. Станкевич Ю.А., Попов В.В., Василькив Л.М., Тулупов А.А. Динамическая оценка микроциркуляторных изменений головного мозга в раннем постинсультном периоде по данным бесконтрастной перфузионной МРТ. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2024;13(1):28–35. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2024-13-1-28-35
   Stankevich Yu.A., Popov V.V., Vasilkiv L.M., Tulupov A.A. Dynamic assessment of microcirculatory changes in the brain in the early post-stroke period according to contrast-free perfusion MRI. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2024;13(1):28–35. (In Russ). https://doi.org/10.17802/2306-1278-2024-13-1-28-35
4. Bayraktar E.S., Duygulu G., Çetinoğlu Y.K., Gelal M.F., Apaydın M., Ellidokuz H. Comparison of ASL and DSC perfusion methods in the evaluation of response to treatment in patients with a history of treatment for malignant brain tumor. *BMC Med. Imaging*. 2024;24(1):70. https://doi.org/10.1186/s12880-024-01249-w
5. Xu X., Tan Z., Fan M., Ma M., Fang W., Liang J. et al. Comparative Study of Multi-Delay Pseudo-Continuous Arterial Spin Labeling Perfusion MRI and CT Perfusion in Ischemic Stroke Disease. *Front. Neuroinform*. 2021;11(15):719719. https://doi.org/10.3389/fninf.2021.719719
6. Mutsaerts H., Osch M., Zelaya F., Wang D., Nordhøy W., Wang Y. et al. Multi-vendor reliability of arterial spin labeling perfusion MRI using a near-identical sequence: implications for multi-center studies. *Neuroimage*. 2015;113:143–152. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.03.043
7. Warmuth C., Gunther M., Zimmer C. Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2003;228(2):523–532. https://doi.org/10.1148/radiol.2282020409
8. Wong E.C. An introduction to ASL labeling techniques. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2014;40(1):1–10. https://doi.org/10.1002/jmri.24565
9. Knutsson L., Xu J., Ahlgren A., van Zijl P.C.M. CEST, ASL, and magnetization transfer contrast: How similar pulse sequences detect different phenomena. *Magn. Reson. Med*. 2018;80(4):1320–1340. https://doi.org/10.1002/mrm.27341
10. Hernandez-Garcia L., Aramendía-Vidaurreta V., Bolar D.S., Dai W., Fernández-Seara M.A., Guo J. et al. Recent Technical Developments in ASL: A Review of the State of the Art. *Magn. Reson. Med*. 2022;88(5):2021–2042. https://doi.org/10.1002/mrm.29381
11. Kobata T., Yamasaki T., Omori K., Ogawa K. Influence of the Imaging Method on regional cerebral blood flow value in Arterial Spin Labeling (ASL): Comparison of Pulsed-ASL with Two-dimensional Acquisition and Pseudocontinuous-ASL with 3D Spiral Acquisition. *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi*. 2022;78(9):969–977. https://doi.org/10.6009/jjrt.2022-1265
12. Iutaka T., de Freitas M.B.., Omar S.S., Scortegagna F.A., Nael K., Nunes R.H. et al. Arterial Spin Labeling: techniques, clinical applications, and interpretation. *Radiographics*. 2023;43(1):e220088. https://doi.org/10.1148/rg.220088
13. Edelman R.R, Chen Q. EPISTAR MRI: multislice mapping of cerebral blood flow. *Magn Reson Med*. 1998;40(6):800–805. https://doi.org/10.1002/mrm.1910400603
14. Lövblad K.O., Montandon M.L., Viallon M., Rodriguez C., Toma S., Golay X. et al. Arterial Spin-Labeling Parameters Influence Signal Variability and Estimated Regional Relative Cerebral Blood Flow in Normal Aging and Mild Cognitive Impairment: FAIR versus PICORE Techniques. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2015;36(7):1231–1236. https://doi.org/10.3174/ajnr.A4291
15. Kampf T., Helluy X., Gutjahr F.T., Winter P., Meyer C.B., Jakob P.M. et al. Myocardial perfusion quantification using the T1 -based FAIR-ASL method: the influence of heart anatomy, cardiopulmonary blood flow and look-locker readout. *Magn. Reson. Med*. 2014;71(5):1784–1797. https://doi.org/10.1002/mrm.24843
16. Asllani I., Habeck C., Scarmeas N., Borogovac A., Brown T.R., Stern Y. Multivariate and univariate analysis of continuous arterial spin labeling perfusion MRI in Alzheimer's disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2008;28(4):725–736. https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600570
17. Lu J., Zhao G. Research Applications of Cerebral Perfusion Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Neuroscience. In book: PET/MR: Functional and Molecular Imaging of Neurological Diseases and Neurosciences. Lu J., Zhao G., eds. Springer Singapore. 2023:79–92. https://doi.org/10.1007/978-981-19-9902-4_4
18. Song R., Loeffler R.B., Hillenbrand C.M. QUIPSS II with window-sliding saturation sequence (Q2WISE). *Magn. Reson. Med*. 2012;67(4):1127–1132. https://doi.org/10.1002/mrm.23093
19. Woods J.G., Schauman S.S., Chiew M., Chappell M.A., Okell T.W. Time-encoded pseudo-continuous arterial spin labeling: Increasing SNR in ASL dynamic angiography. *Magn. Reson. Med*. 2023;89(4):1323–1341. https://doi.org/10.1002/mrm.29491
20. Aracki-Trenkic A., Law-Ye B., Radovanovic Z., Stojanov D., Dormont D., Pyatigorskaya N. ASL perfusion in acute ischemic stroke: The value of CBF in outcome prediction. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;194:105908. https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105908
21. de la Pena M.J., Pena I.C., Garcia P.G., Gaviln M.L., Malpica N., Rubio M. et al. Early perfusion changes in multiple sclerosis patients as assessed by MRI using arterial spin labeling. *Acta Radiol Open*. 2019;8(12):2058460119894214. https://doi.org/10.1177/2058460119894214
22. Koudriavtseva T., Plantone D., Renna R., Inglese M. Brain perfusion by arterial spin labeling MRI in multiple sclerosis. *J. Neurol*. 2015;262(7):1769–1771. https://doi.org/10.1007/s00415-015-7792-6
23. Ningning D., Haopeng P., Xuefei D., Wenna C., Yan R., Jingsong W. et al. Perfusion imaging of brain gliomas using arterial spin labeling: correlation with histopathological vascular density in MRI-guided biopsies. *Neuroradiology*. 2017;59(1):51–59. https://doi.org/10.1007/s00234-016-1756-0
24. Daftari Besheli L., Ahmed A., Hamam O., Luna L., Sun L.R., Urrutia V. et al. Arterial Spin Labeling technique and clinical applications of the intracranial compartment in stroke and stroke mimics – A case-based review. *Neuroradiol J*. 2022;35(4):437–453. https://doi.org/10.1177/1971400922109880
25. Lindner T., Bolar D.S., Achten E., Barkhof F., Bastos-Leite A.J., Detre J.A. et al. Current state and guidance on arterial spin labeling perfusion MRI in clinical neuroimaging. *Magn. Reson. Med*. 2023;89(5):2024–2047. https://doi.org/10.1002/mrm.29572
26. Ling C., Zhang J., Shao X., Bai L., Li Z., Sun Y. et al. Diffusion prepared pseudo-continuous arterial spin labeling reveals blood-brain barrier dysfunction in patients with CADASIL. *Eur. Radiol*. 2023;33(10):6959–6969. https://doi.org/10.1007/s00330-023-09652-7
27. Mouchtouris N., Ailes I., Chang K., Flanders A., Mohamed F., Tjoumakaris S. et al. The impact of mechanical thrombectomy on the blood-brain barrier in patients with acute ischemic stroke: A non-contrast MR imaging study using DP-pCASL and NODDI. *Neuroimage Clin*. 2024;43:103629. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2024.103629
28. Qin Q., Alsop D.C., Bolar D.S., Hernandez-Garcia L., Meakin J., Liu D. et al. Velocity-selective arterial spin labeling perfusion MRI: A review of the state of the art and recommendations for clinical implementation. *Magn. Reson. Med*. 2022;88(4):1528–1547. https://doi.org/10.1002/mrm.29371
29. Hernandez-Garcia L., Lahiri A., Schollenberger J. Recent progress in ASL. *Neuroimage*. 2019;187:3–16. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.095.
30. Qu Y., Kong D., Wen H., Ou X., Rui Q., Wang X. et al. Perfusion measurement in brain gliomas using velocity-selective arterial spin labeling: comparison with pseudo-continuous arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast MRI. *Eur. Radiol*. 2022;32:2976–2987. https://doi.org/10.1007/s00330-021-08406-7
31. Harteveld A.A., Hutter J., Franklin S.L., Jackson L.H., Rutherford M., Hajnal J.V. et al. Systematic evaluation of velocity-selective arterial spin labeling settings for placental perfusion measurement. *Magn. Reson. Med*. 2020;84(4):1828–1843. https://doi.org/10.1002/mrm.28240.
32. Wang M., Yang Y., Wang Y., Li M., Zhang J., Zhang B. Vessel-selective 4D MRA based on ASL might potentially show better performance than 3D TOF MRA for treatment evaluation in patients with intra-extracranial bypass surgery: a prospective study. *Eur. Radiol*. 2021;31(7):5263–5271. https://doi.org/10.1007/s00330-020-07503-3
33. Lee S., Schmit B.D., Kurpad S.N., Budde M.D. Cervical spinal cord angiography and vessel-selective perfusion imaging in the rat. *NMR Biomed*. 2024;37(6):e5115. https://doi.org/10.1002/nbm.5115
34. Hernandez-Garcia L., Aramendía-Vidaurreta V., Bolar D.S., Dai W., Fernández-Seara M.A., Guo J. et al. Recent Technical Developments in ASL: A Review of the State of the Art. *Magn. Reson. Med*. 2022;88(5):2021–2042. https://doi.org/10.1002/mrm.29381
35. Richter V., Helle M., van Osch M.J., Lindner T., Gersing A.S., Tsantilas P. et al. MR Imaging of Individual Perfusion Reorganization

Using Superselective Pseudocontinuous Arterial Spin-Labeling in Patients with Complex Extracranial Steno-Occlusive Disease. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2017;38(4):703–711. https://doi.org/10.3174/ajnr.A5090
36. Okell T.W., Harston G.W.J., Chappell M.A., Sheerin F., Kennedy J., Jezzard P. Measurement of collateral perfusion in acute stroke: a vessel-encoded arterial spin labeling study. *Sci. Rep*. 2019;9(1):8181. https://doi.org/10.1038/s41598-019-44417-7
37. Heidari Pahlavian S., Geri O., Russin J., Ma S.J., Amar A., Wang D.J.J. et al. Semiautomatic cerebrovascular territory mapping based on dynamic ASL MR angiography without vessel-encoded labeling. *Magn. Reson. Med*. 2021;85(5):2735–2746. https://doi.org/10.1002/mrm.28623
38. Tang Y., Wang Q., Xie W., Zhao W., Li Z. Territorial arterial spin labeling perfusion imaging in a patient with hyperplastic anterior choroidal artery: a case description. *Quant Imaging Med Surg*. 2023; 13(9):6329–6333. https://doi.org/10.21037/qims-23-269
39. Sollmann N., Hoffmann G., Schramm S., Reichert M., Hernandez Petzsche M., Strobel J. et al. Arterial Spin Labeling (ASL) in Neuroradiological Diagnostics – Methodological Overview and Use Cases. *Rofo*. 2024;196(1):36–51. https://doi.org/10.1055/a-2119-5574
40. Okell T.W. Combined angiography and perfusion using radial imaging and arterial spin labeling. *Magn. Reson. Med*. 2019;81(1):182–194. https://doi.org/10.1002/mrm.27366
41. Suzuki Y., Fujima N., van Osch M.J.P. Intracranial 3D and 4D MR Angiography Using Arterial Spin Labeling: Technical Considerations. *Magn. Reson. Med. Sci*. 2020;19(4):294–309. https://doi.org/10.2463/mrms.rev.2019-0096
42. Dipasquale O., Cohen A., Martins D., Zelaya F., Turkheimer F., Veronese M. et al. Molecular-enriched functional connectivity in the human brain using multiband multi-echo simultaneous ASL/BOLD fMRI. *Sci. Rep*. 2023;13(1):11751. https://doi.org/10.1038/s41598-023-38573-0
43. Clement P., Castellaro M., Okell T.W., Thomas D.L., Vandemaele P., Elgayar S. et al. ASL-BIDS, the brain imaging data structure extension for arterial spin labeling. *Sci. Data*. 2022;9(1):543. https://doi.org/10.1038/s41597-022-01615-9
44. Shao X., Guo F., Shou Q., Wang K., Jann K., Yan L. et al. Laminar perfusion imaging with zoomed arterial spin labeling at 7 Tesla. *Neuroimage*. 2021;245:118724. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118724
45. Tanaka F., Umino M., Maeda M., Nakayama R., Inoue K., Kogue R. et al. Pseudocontinuous Arterial Spin Labeling: clinical applications and usefulness in head and neck entities. *Cancers*. 2022;14(16):3872. https://doi.org/10.3390/cancers14163872
46. Hu Y., Lv F., Li Q., Liu R. Effect of post-labeling delay on regional cerebral blood flow in arterial spin-labeling MR imaging. *Medicine* (Baltimore). 2020;99(27):e20463. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000020463
47. Amukotuwa S.A., Yu C., Zaharchuk G. 3D Pseudocontinuous arterial spin labeling in routine clinical practice: A review of clinically significant artifacts. *J Magn Reson Imaging*. 2016; 43(1):11–27. https://doi.org/10.1002/jmri.24873
48. Mato A.V., García-Polo P., O'Daly O., Hernández-Tamames J.A., Zelaya F. ASAP (Automatic Software for ASL Processing): A toolbox for processing Arterial Spin Labeling images. *Magn. Reson. Imaging*. 2016;34(3):334–344. https://doi.org/10.1016/j.mri.2015.11.002

Информация о вкладе авторов

Попов В.В. – интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Станкевич Ю.А. – интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Богомякова О.Б., Тулупов А.А. – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Попов Владимир Владимирович, младший научный сотрудник, МТЦ СО РАН; ассистент, кафедра фундаментальной медицины, Институт медицины и медицинских технологий, Факультет медицины и психологии В. Зельмана, НГУ, Новосибирск, Россия, http://orcid.org/0000-0003-3082-2315.

E-mail: popov.v@tomo.nsc.ru.

Станкевич Юлия Александровна, канд. мед. наук, заведующий лабораторией функциональной нейровизуализации, старший научный сотрудник, МТЦ СО РАН; старший преподаватель, Центр постдипломного медицинского образования, Институт медицины и медицинских технологий, факультет медицины и психологии В. Зельмана, НГУ, Новосибирск, Россия, http://orcid.org/0000-0002-7959-5160.

E-mail: stankevich@tomo.nsc.ru.

Богомякова Ольга Борисовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, МТЦ СО РАН; старший преподаватель, Центр постдипломного медицинского образования, Институт медицины и медицинских технологий, факультет медицины и психологии В. Зельмана, НГУ, Новосибирск, Россия, http://orcid.org/0000-0002-8880-100X.

E-mail: bogom_o@tomo.nsc.ru.

Тулупов Андрей Александрович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий лабораторией нейронаук, главный научный сотрудник, МТЦ СО РАН; заместитель директора, профессор, Центр постдипломного медицинского образования, Институт медицины и медицинских технологий, факультет медицины и психологии В. Зельмана, НГУ, Новосибирск, Россия, http://orcid.org/0000-0002-1277-4113.

E-mail: taa@tomo.nsc.ru.

✉ **Попов Владимир Владимирович**, e-mail: popov.v@tomo.nsc.ru.

Поступила 18.09.2024;
рецензия получена 15.01.2025;
принята к публикации 28.05.2025.

Information on author contributions

Popov V.V. – data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

Stankevich Y.A. – data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

Bogomyakova O.B., Tulupov A.A. – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

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

Information about the authors

Vladimir V. Popov, Junior Research Scientist, ITC SB RAS; Assistant, Department of Fundamental Medicine, Institute of Medicine and Medical Technologies, Faculty of Medicine and Psychology V. Zelman, NSU, Novosibirsk, Russia, http://orcid.org/0000-0003-3082-2315.

E-mail: popov.v@tomo.nsc.ru.

Yuliya A. Stankevich, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Functional Neuroimaging, Senior Research Scientist, ITC SB RAS; Senior Lecturer, Center for Postgraduate Medical Education, Institute of Medicine and Medical Technologies, Faculty of Medicine and Psychology V. Zelman, NSU, Novosibirsk, Russia, http://orcid.org/0000-0002-7959-5160.

E-mail: stankevich@tomo.nsc.ru.

Olga B. Bogomyakova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, ITC SB RAS; Senior Lecturer, Center for Postgraduate Medical Education, Institute of Medicine and Medical Technologies, Faculty of Medicine and Psychology V. Zelman, NSU, Novosibirsk, Russia, http://orcid.org/0000-0002-8880-100X.

E-mail: bogom_o@tomo.nsc.ru.

Andrey A. Tulupov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Laboratory of Neurosciences, Chief Research Sientist, ITC SB RAS; Deputy Director, Professor, Center for Postgraduate Medical Education, Institute of Medicine and Medical Technologies, Faculty of Medicine and Psychology V. Zelman, NSU, Novosibirsk, Russia, http://orcid.org/0000-0002-1277-4113.

E-mail: taa@tomo.nsc.ru.

✉ **Vladimir V. Popov**, e-mail: popov.v@tomo.nsc.ru.

Received 18.09.2024;
review received 15.01.2025;
accepted for publication 28.05.2025.

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-44-52
УДК 616.126.3/.5-089.819-78+546.172.6-31]-07

Исследование эффективности применения оксида азота во время и после операций на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения

В.В. Пичугин[1, 3], А.В. Дерюгина[2], В.Д. Селемир[4], А.В. Богуш[1], Р.Д. Трофимов[3], А.С. Старшов[3], Е.В. Сандалкин[1, 3], И.А. Пахомов[1], С.А. Жиляев[1], Е.А. Князева[2]

[1] Научно-исследовательский институт – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А. Королева (ГБУЗ НО НИИ – СККБ имени академика Королева), 603950, Российская Федерация, Нижний Новгород, ул. Ванеева, 209

[2] Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского (ННГУ им. Н.И. Лобачевского), 603022, Российская Федерация, Нижний Новгород, пр-т Гагарина, 23

[3] Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ «ПИМУ» Минздрава России), 603005, Российская Федерация, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

[4] Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики (РФЯЦ ВНИИЭФ), 607188, Российская Федерация, Нижегородская обл., Саров, пр-т Мира, 37

Аннотация

Цель исследования. Оценка влияния оксида азота, вводимого в экстракорпоральный контур и на протяжении трех суток послеоперационного периода, на показатели оксидативного стресса и состояние эритроцитов при операциях с искусственным кровообращением (ИК).

Материал и методы. В исследование включены 106 пациентов, которым выполнены операции на клапанах сердца и сочетанные вмешательства в условиях ИК. Созданы две группы пациентов: 1-я группа, контрольная (53 человека); 2-я группа, исследуемая (53 пациента). Подачу оксида азота (40 ppm) проводили в оксигенатор аппарата ИК и ингаляционно в течение трех суток после операции. На этапах и после операции исследовали концентрацию диеновых (ДК) и триеновых (ТК) конъюгатов, оснований Шиффа (ОШ); активность каталазы эритроцитов (КЭ); измеряли агрегацию и электрофоретическую подвижность эритроцитов (ЭФПЭ). Изучали клинические исходы операций.

Результаты. У пациентов контрольной группы зарегистрировано статистически значимое возрастание содержания ДК (в 1,2 раза) и ОШ (в 2,0 раза) к этапу окончания операции по сравнению с исходными значениями. Содержание ОШ не возвращалось к дооперационному уровню даже к концу третьих суток после операции; отмечалось резкое снижение активности КЭ к концу операции (на 24,1%) и дальнейшее ее снижение в течение трех послеоперационных суток. Установлен статистически значимый рост агрегации эритроцитов, начиная с 60-й мин ИК (на 18,0% выше исходного), достигающий максимума к окончанию операции (на 20,4% выше исходного) и сохраняющийся выше исходных показателей на протяжении всего послеоперационного периода. Применение оксида азота во время и после операции позволило статистически значимо снизить уровень содержания ДК, ТК, ОШ, повысить активность КЭ, снизить агрегацию эритроцитов и повысить ЭФПЭ как во время ИК, так и в послеоперационном периоде.

Выводы. ИК стимулирует развитие процессов липопероксидации и повреждения эритроцитов, которые возникают во время операции и продолжаются в ближайшем послеоперационном периоде. Оксид азота, применяемый во время ИК и в течение трех суток послеоперационного периода, эффективно предупреждает активизацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), оказывает антиокислительный эффект, способствует снижению агрегации эритроцитов и повышает ЭФПЭ. Положительный эффект оксида азота отмечен не только во время ИК, но и в течение послеоперационного периода, что улучшает клинические исходы операций на сердце.

Ключевые слова: оксид азота; операции с искусственным кровообращением; оксидативный стресс; состояние эритроцитов.

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 25-15-20083.

Пичугин Владимир Викторович, e-mail: pichugin.vldmr@mail.ru

Соответствие принципам этики: информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом ГБУЗ НО «НИИ – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А. Королева» (протокол № 6 от 08.07.2024 г.).

Для цитирования: Пичугин В.В., Дерюгина А.В., Селемир В.Д., Богуш А.В., Трофимов Р.Д., Старшов А.С., Сандалкин Е.В., Пахомов И.А., Жиляев С.А., Князева Е.А. Исследование эффективности применения оксида азота во время и после операций на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2025;40(2):44–52. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-44-52

Study of the effectiveness of nitric oxide use during and after heart valve surgery with cardiopulmonary bypass

Vladimir V. Pichugin[1, 3], Anna V. Deryugina[2], Victor D. Selemir[4], Antonina V.Bogush[1], Roman D. Trofimov[3], Artem S. Starshov[3], Eugeny V. Sandalkin[1, 3], Ilyia A. Pakhomov[1], Sergey A. Zhilyaev[1], Ekaterina A. Knyazeva[2]

[1] Research Institute – Specialized Cardiac Surgical Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev, 209, Vaneeva street, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

[2] National Research Nizhny Novgorod State University named after N.I. Lobachevsky, 23, Gagarin Ave, Nizhny Novgorod, 603022, Russian Federation

[3] Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 10/1, Minina and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

[4] Russian Federal Nuclear Center, All-Russian Research Institute of Experimental Physics, 37, Mira Ave., Sarov, Nizhny Novgorod region, 607188, Russian Federation

Abstract

Aim. To assess the effect of nitric oxide administered into the extracorporeal circuit and during the three-day postoperative period on oxidative stress parameters and the state of red blood cells during operations with cardiopulmonary bypass (CPB).

Material and Methods. The study included 106 patients who underwent heart valve surgeries and combined interventions under CPB. Two groups of patients were created: control (53 patients); study (53 patients). Nitric oxide (40 ppm) was supplied to the oxygenator of the CPB machine and by inhalation for three days after surgery. At the stages and after the surgery, the concentration of diene (DC) and triene (TC) conjugates, Schiff bases (SB); erythrocyte catalase activity (CA) was studied; aggregation and electrophoretic mobility of erythrocytes were measured. Clinical outcomes of surgeries were studied.

Results. In patients of the control group, statistically significant increase in the content of DC (by 1.2 times) and SB (by 2.0 times) was registered by the end of the surgery compared to the initial values. SB content did not return to the preoperative level even by the end of the third day after the operation. A sharp decrease in CA activity by the end of the operation (by 24.1%) and its further decrease during three postoperative days were marked. A statistically significant increase in erythrocyte aggregation was established, starting from 60 min of CB (by 18.0% higher than the initial one), reaching a maximum by the end of the operation (by 20.4% higher than the initial one) and remaining above the initial level throughout the postoperative period. The use of nitric oxide during and after the surgery made it possible to statistically significantly decrease the level of DC, TC, SB; increase the activity of erythrocyte catalase; reduce erythrocyte aggregation and increase their electrophoretic mobility both during CBP and in the postoperative period.

Conclusion. Cardiopulmonary bypass stimulates the development of lipid peroxidation (LPO) processes and erythrocyte damage, which occur during surgery and continue in the immediate postoperative period. Nitric oxide, used both during cardiopulmonary bypass and during the three-day postoperative period, effectively prevents the activation of LPO processes, has an antioxidant effect, reduces erythrocyte aggregation and increases their electrophoretic mobility. The positive effect of nitric oxide is noted not only during cardiopulmonary bypass, but also during the postoperative period, which improves the clinical outcomes of heart surgery.

Keywords: nitric oxide; operations with cardiopulmonary bypass; oxidative stress; state of red blood cells.

Funding: the research was carried out with financial support from the Russian Science Foundation grant No. 25-15-20083.

Compliance with ethical standards: informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Research Institute - Specialized Cardiac Surgical Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev (protocol No. 6 from 08.07.2024).

For citation: Pichugin V.V., Deryugina A.V., Selemir V.D., Bogush A.V., Trofimov R.D., Starshov A.S., Sandalkin E.V., Pakhomov I.A., Zhilyaev S.A., Knyazeva E.A. Study of the effectiveness of nitric oxide use during and after heart valve surgery with cardiopulmonary bypass. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(2): 44–52. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-44-52

Введение

Кардиохирургические операции с искусственным кровообращением (ИК) являются одной из наиболее распространенных причин системного воспалительного ответа (СВО), а его частота достигает 22,0–27,5% [1]. В настоящее время СВО принято рассматривать как причину дисфункции и повреждения органов, тканей, сосудистого русла и систем регуляции [2, 3]. Активация нейтрофилов и моноцитов, играющая важную роль в формировании СВО, приводит к высвобождению активных кислородных радикалов, пероксида водорода, цитотоксических ферментов: эластазы, миелопероксидазы и др., что осложняет течение как интраоперационного, так и раннего послеоперационного периода [4]. Именно эти повреждающие факторы, возникающие во время ИК, оказывают решающее влияние на течение всего послеоперационного периода у рассматриваемой категории больных.

К сожалению, имеющиеся в настоящее время методики профилактики и уменьшения процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), ограничиваются, как правило, интраоперационным периодом и не применяются в ближайшем послеоперационном периоде. Тем не менее, известен ряд фармакологических агентов, способных оказывать защитное действие не только во время действия повреждающего фактора, но и после его воздействия, вызывая так называемый эффект посткондиционирования [5]. Результаты текущих метаанализов показывают [6, 7], что стратегия iNO-опосредованной защиты может уменьшить серьезные осложнения. Мы предполагаем, что использование оксида азота во время операции (при ИК), а также в раннем послеоперационном периоде в концентрациях, приемлемых в клинической практике, может предотвратить процессы активации ПОЛ и оказать положительное влияние на показатели оксидативного стресса и состояние эритроцитов.

Цель исследования: оценка влияния оксида азота, вводимого в экстракорпоральный контур и на протяжении трех суток послеоперационного периода, на показатели оксидативного стресса и состояние эритроцитов при операциях с ИК.

Материал и методы

Данное исследование является рандомизированным, одноцентровым, проспективным. Работа выполнена в ГБУЗ НО «НИИ – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А. Королева» в период с сентября 2023 по декабрь 2024 гг.; протокол исследования одобрен этическим комитетом данного учреждения (протокол № 6 от 08.07.2024 г.).

В исследование были включены 106 пациентов обоего пола. Всем пациентам выполнены операции на клапанах сердца и сочетанные вмешательства в условиях ИК. После проведения рандомизации исследования (метод конвертов) пациенты разделены на 2 группы: в 1-й группе (53 человека, контрольная группа) использовали стандартный протокол анестезиологического обеспечения операции и ИК. Во 2-й группе (53 больных, исследуемая группа) проводили подачу оксида азота (40 ppm) в линию доставки газов в оксигенатор аппарата ИК и на протяжении трех суток послеоперационного периода (табл. 1).

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

Показатели	1-я группа, *n* = 53	2-я группа, *n* = 53
Пол: мужской женский	22 (41,5%) 31 (58,5%)	29 (54,7%) 24 (45,3%)
Возраст, лет	62,3 ± 5,5	60,1 ± 8,5
Функциональный класс, NYHA: III IV	 51 (96,2%) 2 (3,8%)	 45 (84,9%) 8 (15,1%)
Фракция выброса левого желудочка (%)	52,5 ± 1,9	51,8 ± 1,7

Статистически значимых различий между группами, различающимися по полу, возрасту и тяжести состояния, не выявлено ($p >> 0,05$).

Данные о характере выполненных операций представлены в таблице 2.

Таблица 2. Характер выполненных операций
Table 2. Types of surgery

№	Характер операций	1-я группа, *n* = 53	2-я группа, *n* = 53
1	Одноклапанная коррекция	21 (39,6%)	22 (41,5%)
2	Двухклапанная коррекция	15 (28,3%)	15 (28,3%)
3	Трехклапанная коррекция	4 (7,5%)	1 (1,9%)
4	Сочетанные операции	11 (20,8%)	9 (17,0%)
5	Прочие операции	2 (3,8%)	6 (11,3%)

Всем пациентам выполнены оперативные вмешательства на клапанах сердца или сочетанные операции на клапанах и коронарных артериях сердца. Все операции осуществлялись в условиях нормотермического ИК, а с целью защиты миокарда использовалась комбинированная кристаллоидная фармакохолодовая кардиоплегия раствором «Custadiol» (Германия). Статистически значимых различий между группами по спектру выполненных оперативных вмешательств выявлено не было ($p >> 0,05$).

Длительность ИК (среднее значение ± стандартное отклонение) составила в 1-й группе 101,1 ± 10,5 мин, во 2-й группе – 94,5 ± 11,9 мин, время пережатия аорты было равно 77,4 ± 9,1 мин и 70,2 ± 10,1 мин в 1-й и 2-й группах соответственно. Статистически значимых раз-

личий по длительности ИК и времени пережатия аорты между группами не установлено.

У пациентов 1-й группы ИК проводили по протоколу, принятому в НИИ – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А. Королева.

У пациентов 2-й группы во время ИК осуществляли подачу газообразного оксида азота (40 ppm) в линию доставки газов в оксигенатор аппарата ИК (АИК). После окончания операции и перевода пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в течение трех суток проводили ежедневные 30-минутные ингаляции оксидом азота (20 ppm): при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) подавали оксид азота в линию вдоха аппарата ИВЛ, при самостоятельном дыхании – через лицевую маску в потоке свежего кислорода (5 л/мин).

В качестве генератора газообразного оксида азота использовали аппарат «Тианокс» на всех этапах исследования. Безопасность подачи оксида азота в экстракорпоральный контур ИК была продемонстрирована ранее [8]. Дозирование оксида азота осуществляли с помощью встроенного монитора генерирующего устройства. Величина подаваемого оксида азота составляла 250–300 мл/мин с концентрацией 44,5 ± 0,72 ppm в потоке свежего кислорода. Средняя концентрация диоксида азота составила 0,2–1,1 (0,80 ± 0,06) ppm. Подачу оксида азота в контур ИК начинали с момента выхода на расчетную производительность перфузии и продолжали до момента окончания ИК.

Исследования всех биохимических показателей проводили на следующих этапах: 1 – исходный, после доставки пациента в операционную; 2 – через 5 мин после начала ИК; 3 – на 60-й мин ИК; 4 – по окончании ИК; 5 – по окончании операции и перевода в ОРИТ; 6 – на первые послеоперационные сутки; 7 – на вторые послеоперационные сутки; 8 – на третьи послеоперационные сутки.

Интенсивность свободно-радикального окисления липидов оценивали по содержанию молекулярных продуктов ПОЛ – диеновых (ДК) и триеновых (ТК) конъюгатов, а также оснований Шиффа (ОШ) – методом спектрофотометрии на спектрофотометре СФ 2000 (Россия). Анализировали каждую фазу против соответствующего контроля при длинах волн 220 нм (поглощение изолированных двойных связей), 232 нм (поглощение ДК), 278 нм (поглощение ТК), 400 нм (поглощение ОШ). Содержание ДК, ТК и ОШ определяли по относительным величинам Е232/Е220, Е278/Е220, Е400/Е220 и выражали в относительных единицах [9].

Активность каталазы эритроцитов (КЭ) анализировали по снижению пероксида в пробе. Измерения проводили спектрофотометрически на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ «Спектр», Россия) сразу после внесения H_2O_2 в кювету с пробой и через 20 с после внесения при длине волны 240 нм [10].

Агрегацию эритроцитов изучали методом оптической микроскопии путем подсчета одиночных эритроцитов и их агрегатов. В качестве стимулятора агрегации использовали раствор голубого декстрана Т-2000 (GE Healthcare, 20 мг/мл) в ТрисHCl-буфере (рН 7,4). Отмытые эритроциты разводили раствором декстрана (в соотношении 1 : 10), в камере Горяева подсчитывали число неагрегированных эритроцитов. Общее число эритроцитов в пробе считали в изотоническом растворе NaCl. Уровень агрегации А рассчитывали по формуле:

А = 100% – (число свободных (неагрегированных) эритроцитов × общее число эритроцитов–1 × 100%) [11].

Измерение электрофоретической подвижности эритроцитов (ЭФПЭ) производили методом микроэлектрофореза в нашей модификации. Суспензию отмытых эритроцитов разводили 10 мМтрис-HCl буфером (рН 7,4) и измеряли ЭФПЭ, регистрируя время прохождения эритроцитами расстояния 100 мкм в трис-HCl буфере рН 7,4 при силе тока 12 мА. Величину ЭФПЭ определяли по формуле:

$U = S/TH$, где S – расстояние, на которое перемещались клетки, T – время перемещения, H – градиент потенциала.

Величину градиента потенциала определяли по формуле:

$H = I/g\chi$, где I – сила тока, g – поперечное сечение камеры, χ – удельная электропроводимость среды [12].

Исследовали такие клинические показатели, как продолжительность послеоперационной ИВЛ, продолжительность пребывания в ОРИТ, сроки нахождения в стационаре, частота послеоперационных осложнений (острая сердечно-сосудистая недостаточность (ОССН), острая дыхательная недостаточность (ОДН), синдром полиорганной недостаточности (СПОН)), госпитальная летальность.

Статистический анализ полученных данных осуществляли в пакетах программ Microsoft Excel 2003, STATISTICA 6, анализ четырехпольных таблиц сопряженности проводили онлайн на портале medstatistic.ru. Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Для оценки значимости различий нормально распределенных количественных показателей в двух независимых группах использовали дисперсионный анализ (ANOVA и Repeated Measures ANOVA) и критерий Даннета для множественных попарных апостериорных сравнений на этапах измерений. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял $p = 0,05$.

Результаты

Динамика уровня ДК, ТК и ОШ в плазме крови на этапах исследования показана в таблице 3.

Приведенные данные демонстрируют статистически значимо более низкие уровни ДК, ТК, ОШ, начиная с этапа окончания операции и на протяжении трех последующих суток после операции у пациентов исследуемой группы. Кроме этого, отмечено статистически значимое возрастание средних уровней содержания ДК (в 1,2 раза) и ОШ (в 2,0 раза) к этапу окончания операции у больных контрольной группы по сравнению с исходными значениями. Содержание ОШ не возвращалось к исходному дооперационному уровню даже к концу третьих суток после операции в контроле.

Необходимо отметить, что к моменту окончания операции средний уровень содержания ДК был статистически значимо ниже на 31,3%, ТК – на 23,8%, ОШ – на 46,2%; на первые сутки – ниже на 15,4; 31,8; 24,4% соответственно; на вторые сутки – ниже на 22,2; 46,1; 37,5% соответственно; на третьи сутки – ниже на 19,2; 37,5; 20,3% соответственно по сравнению с аналогичными показателями больных контрольной группы на данных этапах исследования.

 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-44-52

Таким образом, исследование содержания продуктов ПОЛ выявило статистически значимо более низкие уровни содержания как первичных и вторичных продуктов ПОЛ (ДК, ТК), так и конечных продуктов ПОЛ (ОШ) в исследуемой группе больных при применении оксида азота в интра- и послеоперационном периоде.

Динамика уровня активности КЭ на этапах исследования представлена в таблице 4.

Динамика активности КЭ у пациентов контрольной группы демонстрировала отсутствие ее статистически значимых изменений во время операции и ИК, снижение ее активности к концу операции (на 24,1% по сравнению с предыдущим этапом) и дальнейшее ее снижение в течение трех последующих послеоперационных суток (на 17,2% – на первые сутки, на 14,5% – на вторые сутки, на 19,9% – на третьи сутки по сравнению с исходными данными).

Динамика активности КЭ у больных исследуемой группы, напротив, показала ее статистически значимый рост во время ИК. Так, к 60-й мин ИК ее активность была выше исходной на 29,9%, к концу ИК – на 31,8%, к концу операции – на 23,7%. Ее значения возвращались к исходным (дооперационным) лишь на вторые сутки после операции, к третьим суткам значения данного показателя не отличались от исходных.

Необходимо отметить наличие статистически значимой разницы по данному показателю между контрольной и исследуемой группой больных, начиная с 60-й мин ИК до третьих суток после операции.

Таким образом, нами было выявлено повышение активности антиоксидантного фермента (КЭ) во время ИК и в послеоперационном периоде при использовании оксида азота.

Динамика значения агрегации эритроцитов на этапах исследования представлена в таблице 5.

При анализе результатов изменения агрегации эритроцитов у больных контрольной группы отмечен статистически значимый рост данного показателя, начиная с 60-й мин ИК (на 18,0% выше исходного). Максимальное значение отмечено к моменту окончания операции – на 20,4% выше исходного. Агрегация эритроцитов сохранялась статистически значимо выше исходной на протяжении всего послеоперационного периода: на первые сутки – на 18,3%, на вторые сутки – на 12,8%, на третьи сутки – на 11,0%.

У больных исследуемой группы не было выявлено статистически значимых изменений уровня агрегации эритроцитов по сравнению с исходным этапом до 60-й мин ИК (ниже исходного на 6,6%). В дальнейшем регистрировалось снижение данного показателя, достигающего своего минимального значения на третьи сутки после операции (ниже исходного на 21,1%).

Необходимо отметить, что имелась статистически значимая разница по данному показателю между контрольной и исследуемой группой больных, начиная с 60-й мин ИК до третьих суток после операции.

Таким образом, нами было выявлено снижение агрегации эритроцитов во время ИК и в послеоперационном периоде при использовании оксида азота.

Динамика значения ЭФПЭ на этапах исследования представлена в таблице 6.

Анализ данных динамики ЭФПЭ не выявил статистически значимых различий по сравнению с исходным значением у больных контрольной группы на этапах операции и в течение первых суток после операции. Статистически значимое возрастание показателя отмечено лишь на вторые (на 15,8%) и на третьи (на 18,0%) сутки после операции.

У пациентов исследуемой группы статистически значимое возрастание среднего значения ЭФПЭ (на 11,1% от исходного значения) зафиксировано уже на 60-й мин ИК. Данный показатель оставался повышенным по сравнению с исходным на протяжении всех последующих этапов исследования, достигая максимума на третьи сутки (на 23,7% выше исходного) после операции.

Необходимо отметить, что имелась статистически значимая разница по данному показателю между контрольной и исследуемой группой больных, начиная с 60-й мин ИК до третьих суток после операции.

Не было выявлено статистически значимых различий между группами по продолжительности ИВЛ и срокам пребывания в стационаре. Установлена статистически значимая более короткая средняя продолжительность пребывания в ОРИТ, а также меньшая частота развития ОССН, ОДН и СПОН у пациентов исследуемой группы по сравнению с контрольной группой. Необходимо отметить, что случаев развития острого послеоперационного инфаркта миокарда, также как и острого нарушения мозгового кровообращения, у пациентов исследуемых групп зарегистрировано не было.

Обсуждение

Нами было исследовано состояние процессов липопероксидации при операциях на сердце с использованием ИК. Ранее было показано, что образование свободных радикалов кислорода и последующее ПОЛ происходило во время ИК и ишемически-реперфузионного повреждения миокарда [13]. Кроме этого, в исследованиях было продемонстрировано, что уровень продуктов ПОЛ (малоновый диальдегид) не достигал пика в конце операции, а продолжал расти в течение нескольких часов после операции. Таким образом, у группы пациентов, оперированных в условиях ИК, окислительный стресс с последующим ПОЛ сохранялся и в раннем послеоперационном периоде [14]. Наши результаты показывают, что в контрольной группе пациентов отмечено статистически значимое возрастание конечных продуктов ПОЛ: ОШ – в 2,0 раза к этапу окончания операции по сравнению с исходными значениями. Кроме этого, их содержание не возвращалось к исходному дооперационному уровню даже к концу третьих суток после операции. Следовательно, наши данные полностью подтверждают ранее полученные результаты [15], что создает теоретическое обоснование необходимости продолжения терапии и в послеоперационном периоде.

В настоящее время оценке влияние экзогенного оксида азота на процессы ПОЛ в ходе операций с ИК в клинических условиях посвящены единичные исследования. Так, ранее было показано, что оксид азота обладает антиоксидантным действием, проявляющимся в ингибировании оксидативных реакций, увеличении активности антиоксидантных ферментов и экспрессии кодирующих их генов. Оксид азота может замедлять ПОЛ, действуя как скавенджер кислородных радикалов. Поэтому взаимодействие между супероксид-анионом и оксидом азота может быть биологически важным путем детоксикации потенциально опасных активных форм кислорода [16]. Полученные нами результаты демонстрируют статисти-

Таблица 3. Изменения диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа у больных двух групп на этапах исследования

Table 3. Changes in diene, triene conjugates and Schiff bases in patients of 2 groups at the stages of the study

Группы	Этап исследования							
	1	2	3	4	5	6	7	8
	Диеновые конъюгаты (отн. ед.)							
1-я группа (контрольная)	0,26 ± 0,03	0,26 ± 0,02	0,24 ± 0,01	0,24 ± 0,01	0,32 ± 0,02**	0,26 ± 0,02	0,27 ± 0,01	0,26 ± 0,01
2-я группа (исследуемая)	0,28 ± 0,02	0,28 ± 0,01	0,29 ± 0,02	0,26 ± 0,02	0,22 ± 0,01* **	0,22 ± 0,01* **	0,21 ± 0,02* **	0,21 ±0,02 **
–	Триеновые конъюгаты (отн. ед.)							
1-я группа (контрольная)	0,22 ± 0,02	0,23 ± 0,04	0,21 ± 0,02	0,20 ± 0,03	0,21 ± 0,01	0,22 ± 0,02	0,26 ± 0,04	0,24 ± 0,01
2-я группа (исследуемая)	0,22 ± 0,04	0,20 ± 0,02	0,19 ± 0,02	0,20 ± 0,04	0,16 ± 0,02* **	0,15 ± 0,01* **	0,14 ± 0,02* **	0,15 ± 0,03*
–	Основания Шиффа (отн. ед.)							
1-я группа (контрольная)	208,8 ± 10,9	206,4 ± 10,1	202,6 ± 9,5	235,9 ± 10,5	408,9 ± 10,7**	262,6 ± 10,9**	232,1 ± 9,9**	230,7 ± 10,5**
2-я группа (исследуемая)	204,0 ± 13,5	224,2 ± 11,9	209,9 ± 10,2	210,0 ± 10,2	220,1 ± 11,8*	198,1 ± 10,7*	196,4 ± 11,7*	183,9 ± 9,9*

Примечание: * – статистически значимые различия (p < 0,05) между группами на этапах исследования, ** – статистически значимые различия (p < 0,05) по сравнению с исходными данными (1-й этап)

Таблица 4. Изменения уровня активности каталазы эритроцитов у больных двух групп на этапах исследования

Table 4. Changes in the level of erythrocyte catalase activity in patients of 2 groups at the stages of the study

Группы	Этап исследования							
	1	2	3	4	5	6	7	8
	Каталаза эритроцитов (мкмоль/мин)							
1-я группа (контрольная)	5,12 ± 0,69	6,23 ± 0,63	6,17 ± 0,55	6,36 ± 0,36	4,83 ± 0,43	4,24 ± 0,58	4,38 ± 0,44	4,10 ± 0,57
2-я группа (исследуемая)	5,69 ± 0,66	6,56 ± 0,57	7,39 ± 0,64* **	7,50 ± 0,40* **	7,04 ± 0,31* **	6,50 ± 0,32*	5,67 ± 0,58*	5,39 ± 0,35*

Примечание: * – статистически значимые различия (p < 0,05) между группами на этапах исследования, ** – статистически значимые различия (p < 0,05) по сравнению с исходными данными (1-й этап)

Таблица 5. Изменения агрегации эритроцитов у больных двух групп на этапах исследования

Table 5. Changes in erythrocyte aggregation in patients of 2 groups at the stages of the study

Группы	Этап исследования							
	1	2	3	4	5	6	7	8
	Агрегация эритроцитов (%)							
1-я группа (контрольная)	65,6 ± 2,6	69,2 ± 3,1	73,4 ± 2,5 **	77,4 ± 2,5 **	79,0 ± 2,2 **	77,6 ± 2,7 **	74,0 ± 1,7 **	72,8 ± 1,6 **
2-я группа (исследуемая)	71,6 ± 3,7	69,4 ± 3,2	67,6 ± 2,7*	64,0 ± 2,3* **	61,6 ± 1,1* **	63,6 ± 2,1* **	59,2 ± 1,9* **	56,5 ± 4,5* **

Примечание: * – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между группами на этапах исследования, ** – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с исходными данными (1-й этап)

Таблица 6. Изменения значения электрофоретической подвижности эритроцитов у больных двух групп на этапах исследования

Table 6. Changes in the value of electrophoretic mobility of erythrocytes in patients of 2 groups at the stages of the study

Группы	Этап исследования							
	1	2	3	4	5	6	7	8
	Электрофоретическая подвижность эритроцитов (мкм*см/В*с)							
1-я группа (контрольная)	1,33 ± 0,03	1,37 ± 0,02	1,40 ± 0,03	1,35 ± 0,02	1,41 ± 0,04	1,38 ± 0,03	1,54 ± 0,02*, **	1,57 ± 0,03*, **
2-я группа (исследуемая)	1,35 ± 0,02	1,40 ± 0,03	1,50 ± 0,02*, **	1,51 ± 0,02*, **	1,48 ± 0,04*, **	1,41 ± 0,01**	1,58 ± 0,01*, **	1,67 ± 0,02*, **

Примечание: * – статистически значимые различия (p < 0,05) между группами на этапах исследования, ** – статистически значимые различия (p < 0,05) по сравнению с исходными данными (1-й этап)

чески значимо более низкие уровни как промежуточных (ДК, ТК), так и конечных продуктов ПОЛ (ОШ), начиная с этапа окончания операции и на протяжении трех последующих суток после операции у пациентов исследуемой группы, что согласуется с ранее представленными данными [17]. Существенным отличием нашей работы является изучение влияния применения оксида азота в послеоперационном периоде, данные о котором приводятся впервые.

Работ, посвященных влиянию оксида азота на состояние эритроцитов и эндотелия при ИК, в клинике ранее не проводилось, что подчеркивает пилотный характер нашего исследования.

Изучение состояния антиокислительной системы было проведено путем изучения активности КЭ. Известно, что каталаза является ферментом, катализирующим реакцию разложения пероксида водорода до молекулярного кислорода и воды, и является мощным антиокислительным агентом. В наших исследованиях мы выявили резкое снижение активности каталазы к концу операции и ее дальнейшее снижение в течение трех последующих послеоперационных суток по сравнению с исходными данными. Указанные изменения свидетельствуют о значимом угнетении антиокислительной системы эритроцитов. Напротив, нами было выявлено повышение активности КЭ во время ИК и в послеоперационном периоде при использовании оксида азота. Изучение активности каталазы в ходе операции с ИК и в ближайшем послеоперационном периоде было проведено впервые нашими исследователями.

Активность ПОЛ – один из важных факторов, влияющих на внутрисосудистые условия кровотока. В ходе предыдущих исследований было установлено, что активация в эритроцитах свободно-радикальных процессов уменьшает текучесть и деформируемость эритроцитарных мембран, изменяя агрегационную способность этих клеток [18]. Окисленные липиды низкой плотности, появляющиеся при интенсификации ПОЛ, считаются одним из основных факторов, инициирующих нарушение реологических свойств крови. В связи с вышеизложенным нами было проведено исследование таких показателей, как агрегация и ЭФПЭ.

При анализе результатов изменения агрегации эритроцитов у больных контрольной группы отмечен статистически значимый рост данного показателя, начиная с 60-й мин ИК, достигающего максимального значения к моменту окончания операции и сохраняющегося статистически значимо выше исходного на протяжении всего послеоперационного периода. При применении оксида азота, напротив, не было выявлено статистически значимых изменений в уровне агрегации эритроцитов по сравнению с исходным этапом до 60-й мин ИК. В дальнейшем зарегистрировано снижение данного показателя, достигающего своего минимального значения на третьи сутки после операции. Подобные результаты, отражающие изменения агрегации эритроцитов при операциях с ИК, были опубликованы совсем недавно [19].

Между агрегацией и ЭФПЭ существует взаимосвязь, поскольку агрегации препятствует электростатическое отталкивание между эритроцитами. ЭФПЭ отражает суммарный поверхностный заряд, величина которого связана в большей степени с сиаловыми кислотами, определяющими отрицательный заряд поверхности эритроцитов. Кроме того, ЭФПЭ является одной из показательных характеристик функционального состояния эритроцитов и всего организма и показывает изменения, связанные со стресс-реакцией и нарушениями функций организма разного генеза [15]. Ее снижение наблюдается в начальную фазу стресса и при обострении патологического процесса, тогда как увеличение ЭФПЭ свидетельствует о повышении резистентности организма. Следовательно, на фоне использования оксида азота выраженное повышение ЭФПЭ отражает уменьшение стрессовой реакции кардиохирургических больных, которое, вероятно, опосредовано купированием окислительных процессов.

Окисление вызывает гемолиз эритроцитов и высвобождение содержимого эритроцитов в кровоток, в том числе гемоглобина, что может привести к повреждению почек. Кроме того, накопленный гем и гемоглобин быстро вступают в реакцию с оксидом азота, тем самым снижая его доступность в кровотоке. Уменьшение уровня оксида азота приводит к сужению сосудов, усилению экспрессии молекул адгезии и активации эндотелия. Молекулы адгезии, провоспалительный лиганд рецепторов врожденного иммунитета, активируя высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов, запускают воспалительный процесс. Кроме того, окислительные процессы вызывают развитие эриптоза. Адгезия эритроцитов, подвергшихся эриптозу, к клеткам эндотелия сосудов приводит к нарушению микроциркуляции и сердечно-сосудистым осложнениям, вызванным указанными нарушениями [20].

Таким образом, применение оксида азота вызывало снижение агрегации эритроцитов, что определялось повышением их поверхностного заряда. Кроме того, увеличение ЭФПЭ свидетельствует об ограничении стрессовой реакции при использовании оксида азота. В свою очередь, снижение агрегационных показателей эритроцитов приводит к улучшению микроциркуляции крови в группе с применением оксида азота.

Клинические исходы операций в группе больных с интра- и послеоперационным применением оксида азота характеризовались статистически значимо более короткой продолжительностью пребывания в ОРИТ, а также значимо более низкой частотой развития серьезных послеоперационных осложнений (ОССН, ОДН и СПОН). Данный вывод подтверждает эффективность применения оксида азота не только во время оперативного вмешательства, но и в раннем послеоперационном периоде.

Заключение

ИК стимулирует развитие процессов липопероксидации и повреждения эритроцитов, которые возникают во время операции и продолжаются в ближайшем послеоперационном периоде. Оксид азота, применяемый как во время ИК, так и в течение трех суток послеоперационного периода, эффективно предупреждает активизацию процессов ПОЛ, оказывает антиокислительный эффект, способствует снижению агрегации эритроцитов, повышает ЭФПЭ. Положительный эффект оксида азота отмечен не только во время ИК, но и в течение послеоперационного периода, что улучшает клинические исходы операций на сердце.

Литература / References

1. Squiccimarro E., Labriola C., Malvindi P.G., Margari V., Guida P., Visicchio G. et al. Prevalence and clinical impact of systemic inflammatory reaction after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019;33(6):1682–1690. https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.01.043
2. Litmathe J., Boeken U., Bohlen G., Gursoy D., Sucker C., Feindt P. Systemic inflammatory response syndrome after extracorporeal circulation: a predictive algorithm for the patient at risk. *Hellenic Journal of Cardiology: HJC*.2011;52(6):493–500. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22143012/ (28.04.2025)
3. Понасенко А.В., Синицкий М.Ю., Хуторная М.В., Барбараш О.Л. Генетические маркеры системной воспалительной реакции в кардиохирургии (обзор). *Общая реаниматология*. 2017;13(6):48–59. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-6-48-59
Ponasenko A.V., Sinickij M.Yu., Hutornaya M.V., Barabash O.L. Genetic markers of systemic inflammatory response in cardiac surgery (review).

Obshchaya reanimatologiya. 2017;13(6):48–59. (In Russ.). https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-6-48-59
4. Кричевский Л.А., Рыбаков В.Ю., Дворядкин А.А., Проценко Д.Н. Системный воспалительный ответ в кардиохирургии. *Анестезиология и реаниматология*. 2021;(3):94–102. https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202103194
Krichevsky L.A., Rybakov V.Yu., Dvoryadkin A.A., Protsenko D.N. Systemic inflammatory response in cardiac surgery. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2021;(3):94–102. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202103194
5. Kaur S., Jaggi A.S., Singh N. Molecular aspects of ischaemic postconditioning. *Fundam. Clin. Pharmacol*. 2009;23(5):521–536. https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00733.x
6. Azem K., Novakovsky D., Krasulya B., Fein S., Iluz-Freundlich D., Uhanova J. et al. Effect of nitric oxide delivery via cardiopulmonary bypass circuit on postoperative oxygenation in adults undergoing cardiac surgery (NOCARD trial): a randomised controlled trial. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2024;41(9):677–686. https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000002022
7. Muenster S., Zarragoikoetxea I., Moscatelli A., Balcells J., Gaudard P., Pouard P. et al. Inhaled NO at a crossroads in cardiac surgery: current need to improve mechanistic understanding, clinical trial design and scientific evidence. *Front. Cardiovasc. Med*. 2024;11:1374635. https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1374635
8. Баутин А.Е., Радовский А.М., Маричев А.О., Осовских В.В., Семенова Н.Ю., Артюхина З.Е. et al. Влияние оксида азота, подаваемого в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения, на функциональное и морфологическое состояние внутренних органов: экспериментальное исследование. *Пульмонология*. 2024;34(3):350–363. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-3-350-363
Bautin A.E., Radovskiy A.M., Marichev A.O., Osovskikh V.V., Semenova N.Y., Artyukhina Z.E. et al. The effect of nitric oxide supplied to the oxygenator of the cardiopulmonary bypass on the functions and morphology of internal organs: experimental animal study. *PULMONOLOGIYA*. 2024;34(3):350–363. (In Russ.). https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-3-350-363
9. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. Вопросы медицинской химии. 1989;35(1):127–131.
Volchegorsky I.A., Nalimov A.G., Yarovinsky B.G., Lifshits R.I. Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol blood extracts. Questions of medical chemistry. 1989;35(1):127–131. (In Russ.).
10. Дерюгина А.В., Бояринов Г.А., Симутис И.С., Никольский В.О., Кузнецов В.О., Ефимова Т.С. Коррекция озонированной эритроцитной массой метаболических показателей эритроцитов и структуры миокарда после острой кровопотери. *Цитология*. 2018;60(2):89–95. https://doi.org/10.31116/tsitol.2018.02.03
Deryugina A.V., Efimova T.S., Boyarinov G.A., Nikolskiy V.O., Kuznetsov A.B., Simutis I.S. Correction of metabolic indicators of erythrocytes and myocardium structure with ozonized red blood-cell mass. *Cell and Tissue Biology*. 2018; 60(2):89–95. https://doi.org/10.31116/tsitol.2018.02.03
11. Дерюгина А.В., Грачева Е.А. Эффективность цитофлавина при экспериментальной артериальной гипертензии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020;83(2):8–11. https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-2-8-11
Deryugina A.V., Gracheva E.A. Efficacy of cytoflavin in experimental arterial hypertension. *Experimental and clinical pharmacology*. 2020;83(2):8–11. (In Russ.) https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-2-8-11
12. Дерюгина А.В., Ошевенский Л.В., Таламанова М.Н и др. Изменение электрокинетических и биохимических характеристик эритроцитов при действии электромагнитных волн терагерцевого диапазона. *Биофизика*. 2017;62(6):1108–1113. https://doi.org/10.1134/S0006350917060033
Deryugina A.V., Oshevensky L.V., Talamanova M.N. et al. Changes in the electrokinetic and biochemical characteristics of erythrocytes under the influence of electromagnetic waves in the terahertz range. *Biophysics*. 2017;62(6):1108–1113. (In Russ.). https://doi.org/10.1134/S0006350917060033
13. Valen G., Khoschsorur G.A., Almdahl S.M., Esterbauer H., Vaage J. Lipid peroxidation in open-heart surgery. *Perfusion*. 1994;9(4):277–283. DOI: https://doi.org/10.1177/026765919400900406
14. Djordjevic A., Kotnik P., Horvat D., Knez Z., Antonic M. Pharmacodynamics of malondialdehyde as indirect oxidative stress marker after arrested-heart cardiopulmonary bypass surgery. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;132:110877. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110877
15. Соловьева А.Г., Кузнецова В.Л., Перетягин С.П., Диденко Н.В., Дударь А.И. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления. *Вестник Российской Военно-медицинской академии* 2016;1:228–233. EDN: VURZUV
Solovieva A.G., Kuznetsova V.L., Peretyagin S.P., Didenko N.V., Dudar A.I. Role of nitric oxide in processes of free radical oxidation. *Vestnik Rossijskoj Voenno-medicinskoj akademii* 2016; 1: 228–233. (In Russ.). EDN: VURZUV
16. Пичугин В.В., Дерюгина А.В., Домнин С.Е. и др. Комбинированное введение оксида азота и водорода в экстракорпоральный контур искусственного кровообращения как метод органопротекции при операциях на сердце. *Современные технологии в медицине*. 2023;15(5):15–23. https://doi.org/10.17691/stm2023.15.5.02
Pichugin V.V., Derugina A.V., Domnin S.E., Shirshin A.S., Fedorov S.A., Buranov S.N. et al. Combined administration of nitric oxide and hydrogen into extracorporeal circuit of cardiopulmonary bypass as a method of organ protection during cardiac surgery. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2023;15(5):15–23. (In Russ.). https://doi.org/10.17691/stm2023.15.5.02
17. Морозов Ю.А., Чарная М.А., Палюлина М.В., Мильчаков М.В. Взаимосвязь процессов перекисного окисления липидов и реологических свойств крови при реконструктивных операциях на аорте. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2007;3:46–50. URL: https://sciup.org/142233385
Morozov Yu.A., Charnaya M.A., Palyulina M.V., Milchakov M.V. Relationship between lipid peroxidation processes and rheological properties of blood during reconstructive operations on the aorta. *Pathology of blood circulation and cardiac surgery*. 2007;3:46–50 (in Russ.). URL: https://sciup.org/142233385
18. Дерюгина А.В., Шумилова А.В., Филиппенко Е.С., Галкина М.В., Симутис И.С., Бояринов Г.А. Функционально-биохимические показатели эритроцитов при использовании мексикора в посттравматический период экспериментальной кровопотери и сочетанной черепно-мозговой травмы у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;164(7):34–37. EDN: ZCPSLN
Deryugina A.V., Shumilova A.V., Filippenko E.S., Galkina M.V., Simutis I.S., Boyarinov G.A. Functional and biochemical indices of erythrocytes when using Mexicor in the post-traumatic period of experimental blood loss and combined traumatic brain injury in rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;164(7):34–37 (in Russ.). EDN: ZCPSLN
19. Kim-Shapiro D.B., Gladwin M.T. Mechanisms of nitrite bioactivation. *Nitric. Oxide*. 2014;38:58–68. https://doi.org/10.1016/j.niox.2013.11.002
20. Pretorius E. Erythrocyte deformability and eryptosis during inflammation, and impaired blood rheology. *Clin. Hemorheol. Microcirc*. 2018;69:545–550. https://doi.org/10.3233/CH-189205

Информация о вкладе авторов

Пичугин В.В., Дерюгина А.В., Богуш А.В., Селемир В.Д. – концептуализация, написание черновика статьи.
Богуш А.В., Сандалкин Е.В., Селемир В.Д. – методология.
Пахомов И.А., Сандалкин Е.В. – программное обеспечение.
Богуш А.В., Жиляев С.А. – проверка данных.
Дерюгина А.В., Пичугин В.В., Трофимов Р.Д., Старшов А.С. – анализ данных.
Трофимов Р.Д., Старшов А.С., Князева Е.А., Жиляев С.А. – набор материала.
Князева Е.А., Пахомов И.А. – ресурсы.
Дерюгина А.В., Пичугин В.В. – написание (рецензирование и редактирование) статьи.
Дерюгина А.В. – администрирование проекта.

Information on author contributions

Pichugin V., Deryugina A., Bogush A., Selemir V. – conceptualization, draft preparation.
Bogush A., Sandalkin E., Selemir V. – methodology.
Pakhomov I., Sandalkin E. – software.
Bogush A., Zhilyaev S. – validation.
Deryugina A., Pichugin V., Trofimov R., Starshov A. – formal analysis.
Trofimov R., Starshov A., Knyazeva E., Zhilyaev S. – investigation.
Knyazeva E., Pakhomov I. – resources.
Deryugina A., Pichugin V. – review and editing.
Deryugina A. – project administration.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Сведения об авторах

Пичугин Владимир Викторович, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «ПИМУ»; врач анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ НО «НИИ – СККБ имени академика Б.А. Королева», Нижний Новгород, Россия, http://orcid.org/0000-0001-7724-0123.

E-mail: pichugin.vldmr@mail.ru.

Дерюгина Анна Вячеславовна, д-р биол. наук, доцент, заведующий кафедрой физиологии и анатомии, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия, http://orcid.org/0000-0001-8812-8559.

E-mail: derugina69@yandex.ru.

Селемир Виктор Дмитриевич, д-р физ.-мат. наук, заместитель научного руководителя РФЯЦ – ВНИИЭФ по электрофизическому направлению, чл.-корр. РАН, Саров, Россия, http://orcid.org/0000-0002-9344-0595.

E-mail: selemir@vniief.ru.

Богуш Антонина Викторовна, канд. мед. наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, ГБУЗ НО «НИИ – СККБ имени академика Б.А. Королева», Нижний Новгород, Россия, http://orcid.org/0000-0003-2437-3867.

E-mail: bogushnn@mail.ru.

Трофимов Роман Дмитриевич, аспирант кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «ПИМУ», Нижний Новгород, Россия, http://orcid.org/0009-0006-6836-8217.

E-mail: trofimov151096@gmail.com.

Старшов Артем Сергеевич, аспирант кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «ПИМУ», Нижний Новгород, Россия, http://orcid.org/0009-0005-2885-6120.

E-mail: artem_star@inbox.ru.

Сандалкин Евгений Васильевич, канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «ПИМУ»; врач анестезиолог-реаниматолог; ГБУЗ НО «НИИ – СККБ имени академика Б.А. Королева», Нижний Новгород, Россия, http://orcid.org/0000-0002-4198-6772.

E-mail: sandaliki-1984@mail.ru.

Пахомов Илья Александрович, врач анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ НО «НИИ – СККБ имени академика Б.А. Королева», Нижний Новгород, Россия, http://orcid.org/0009-0003-8507-0971.

E-mail: pakhomov0710@mail.ru.

Жиляев Сергей Александрович, врач анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ НО «НИИ СККБ имени академика Б.А. Королева», Нижний Новгород, Россия, http://orcid.org/0009-0007-0124-9739.

E-mail: bukerutrut@mail.ru.

Князева Екатерина Александровна, магистр кафедры физиологии и анатомии, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия, http://orcid.org/0009-0009-8753-4841.

E-mail: knyazeva.kt@gmail.com.

Пичугин Владимир Викторович, e-mail: pichugin.vldmr@mail.ru.

Поступила 27.02.2025;
рецензия получена 21.04.2025;
принята к публикации 24.04.2025.

Information about the authors

Vladimir V. Pichugin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusiology, Privoljsky Research Medical University, Anesthesiologist-Resuscitator, “Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after B.A. Korolev”, Nizhny Novgorod, Russia, http://orcid.org/0000-0001-7724-0123.

E-mail: pichugin.vldmr@mail.ru.

Anna V. Deryugina, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Physiology and Anatomy, National Research Nizhny Novgorod State University named after N.I. Lobachevsky, Nizhny Novgorod, Russia, http://orcid.org/0000-0001-8812-8559.

E-mail: derugina69@yandex.ru.

Victor D. Selemir, Dr. Sci. (Phys.-Math.), Deputy Scientific Director of RFNC VNIIEF in the Electrophysical Direction, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sarov, Russia, http://orcid.org/0000-0002-9344-0595.

E-mail: selemir@vniief.ru.

Antonina V. Bogush, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, “Research Institute - Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after B.A. Korolev”, Nizhny Novgorod, Russia, http://orcid.org/0000-0003-2437-3867.

E-mail: bogushnn@mail.ru.

Roman D. Trofimov, Graduate Student, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusiology, Privoljsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, http://orcid.org/0009-0006-6836-8217.

E-mail: trofimov151096@gmail.com.

Artem S. Starshov, Anesthesiologist-Resuscitator, “Research Institute -Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after B.A. Korolev”, Nizhny Novgorod, Russia, http://orcid.org/0009-0005-2885-6120.

E-mail: artem_star@inbox.ru.

Evgeny V. Sandalkin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusiology, Privoljsky Research Medical University; Anesthesiologist-Resuscitator, “Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after B.A. Korolev”, Nizhny Novgorod, Russia, http://orcid.org/0000-0002-4198-6772.

E-mail: sandaliki-1984@mail.ru.

Ilya A. Pakhomov, Anesthesiologist-Resuscitator, “Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after B.A. Korolev”, Nizhny Novgorod, Russia, http://orcid.org/0009-0003-8507-0971.

E-mail: pakhomov0710@mail.ru.

Sergey A. Zhilyaev, Anesthesiologist-Resuscitator, “Research Institute Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after B.A. Korolev”, Nizhny Novgorod, Russia, http://orcid.org/0009-0007-0124-9739.

Ekaterina A. Knyazeva, Master of Science, Department of Physiology and Anatomy, National Research Nizhny Novgorod State University named after N.I. Lobachevsky, Nizhny Novgorod, Russia, http://orcid.org/0009-0009-8753-4841.

E-mail: knyazeva.kt@gmail.com.

Vladimir V. Pichugin, e-mail: pichugin.vldmr@mail.ru.

Received 27.02.2025;
review received 21.04.2025;
accepted for publication 24.04.2025.

BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-53-61
УДК 616.126.52-089.844-77-089.168.1-047.44

Сравнительный анализ изменения размеров синусов Вальсальвы в среднесрочном периоде наблюдения после протезирования восходящей аорты и бикуспидального / трикуспидального аортального клапана

Б.Н. Козлов[1], Д.С. Панфилов[1], Б.А. Базарбекова[1], Н.О. Панфилова[2]

[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] Новокузнецкая городская клиническая больница № 29 имени А.А. Луцика (НГКБ № 29), 654038, Российская Федерация, Новокузнецк, пр-т Советской Армии, 49

Аннотация

Введение. Вопрос адекватной хирургической тактики в отношении объема резекции аортальной стенки при стенозе аортального клапана в сочетании с аневризмой восходящей аорты (АВА) признается актуальным и дискутабельным.

Цель: сравнительный анализ среднесрочных результатов хирургической реконструкции восходящей аорты и протезирования аортального клапана по поводу стеноза у пациентов с его двустворчатой и трехстворчатой анатомией с умеренным расширением синусов Вальсальвы.

Материал и методы. Был проведен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 102 пациентов с АВА и стенотическим пороком аортального клапана. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от анатомии аортального клапана: группу с бикуспидальным (БАК) (АВА + БАК, *n* = 75) или трикуспидальным (ТАК) (АВА + ТАК, *n* = 27) аортальным клапаном. Анализ данных включал межгрупповое сопоставление послеоперационных результатов в ближайшем и среднесрочном послеоперационном периодах.

Результаты. Общая среднесрочная выживаемость пациентов групп с АВА + БАК и АВА + ТАК достигла 97,4 и 100% соответственно. Не было эпизодов повторного хирургического вмешательства на грудной аорте. У пациентов группы с АВА + БАК было отмечено умеренное увеличение синусов Вальсальвы, а у пациентов группы с АВА + ТАК выявлено уменьшение размеров корня аорты в послеоперационном периоде.

Заключение. Сочетанные операции по поводу АВА и стенозированного аортального клапана ассоциированы с удовлетворительными ранними и среднесрочными результатами, включая высокий уровень выживаемости и свободы от реоперации в сроки до 36 мес. вне зависимости от анатомии аортального клапана.

Ключевые слова:	восходящая аорта; аневризма аорты; аортальный клапан.
Финансирование:	работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.
Соответствие принципам этики:	исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 205 от 08.12.2020 г.) и проведено в соответствии с этическими нормами, изложенными в Хельсинкской декларации (с пересмотром 2008 г.). У всех пациентов было получено письменное информированное согласие.
Для цитирования:	Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Базарбекова Б.А., Панфилова Н.О. Сравнительный анализ изменения размеров синусов Вальсальвы в среднесрочном периоде наблюдения после протезирования восходящей аорты и бикуспидального / трикуспидального аортального клапана. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(2): 53–61. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-53-61

Базарбекова Ботажан Аскарбековна, e-mail: botazhan.bazarbekova@yandex.ru.

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-53-61

Comparative analysis of changes in the sizes of Valsalva sinuses at medium-term follow-up after prosthetics of the ascending aorta and bicuspid/tricuspid aortic valve

Boris N Kozlov[1], Dmitri S. Panfilov[1], Botazhan A. Bazarbekova[1], Natalia O. Panfilova[2]

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

[2] Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 29 named after A.A. Lutsik, 49, Sovetskoj Armii prospekt, Novokuzneck, 654038, Russian Federation

Abstract

Introduction. The issue of adequate surgical tactics in relation to the volume of aortic wall resection in aortic valve stenosis in combination with an ascending aortic aneurysm is recognized as relevant and debatable.

Aim: To compare the mid-term results of surgical reconstruction of the ascending aorta and prosthetics of the aortic valve for stenosis in patients with its bicuspid and tricuspid anatomy.

Material and Methods. A retrospective analysis of the results of surgical treatment of 102 patients with ascending aortic aneurysm and aortic valve stenotic defect was performed. All patients were divided into 2 groups depending on the anatomy of the aortic valve: bicuspid (AAA + BAV, *n* = 75) or tricuspid (AAA + TAV, *n* = 27). The data analysis included an intergroup comparison of postoperative results in the near and midi-term postoperative periods.

Results. Mid-term survival of AAA + BAV and AAA + TAV patients it reached 97.4% and 100%, respectively. There were no episodes of repeated surgical intervention on the thoracic aorta. In AAA + BAV patients, a moderate increase in Valsalva sinuses was noted, and in AAA + TAV patients, a decrease in the size of the aortic root was noted in the postoperative period.

Conclusion. Combined surgeriess for ascending aortic aneurysm and stenotic aortic valve are associated with satisfactory early and mid-term results, including high level of survival and freedom from surgery for up to 36 months, regardless of the anatomy of the aortic valve.

Keywords:	ascending aorta; aortic aneurysm; aortic valve.
Funding:	the work was carried out without the use of grants or financial support from public, non-profit and commercial organizations.
Compliance with ethical standards:	the study was approved by the Local Ethical Committee of the Cardiology Research Institute of the Tomsk Institute of Cardiology (protocol 205 of 08.12.2020) and conducted in accordance with the ethical standards set out in the Helsinki Declaration of 2008 revision. All patients had written informed consent to participate in the study.
For citation:	Kozlov B.N., Dmitri S.P., Bazarbekova B.A., Panfilova N.O. Comparative analysis of changes in the sizes of Valsalva sinuses at medium-term follow-up after prosthetics of the ascending aorta and bicuspid/tricuspid aortic valve. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(2):53–61. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-53-61

Введение

Сочетание аневризмы восходящей аорты (АВА) и стеноза аортального клапана обусловлено генетической и гемодинамической взаимосвязью, поэтому понимание как генетических, так и гемодинамических аспектов взаимосвязи между ними имеет решающее значение для оптимизации лечения и улучшения исходов у этой группы пациентов. В структуре конкомитантной патологии АВА сочетается как с трикуспидальным (ТАК), так и с бикуспидальным аортальным клапаном (БАК) [1].

Несмотря на то, что в литературе опубликованы сведения, затрагивающие этиопатогенетические вопросы, а также результаты различной хирургической тактики у пациентов обеих групп, разносторонний анализ течения послеоперационного периода после протезирования восходящей аорты и аортального клапана у пациентов при умеренном расширении синусов Вальсальвы в высокой степени актуален вследствие разных исходных анатомических особенностей [2, 3].

Детальный сравнительный анализ послеоперационного течения необходим, чтобы понять, как различные анатомические особенности, такие как БАК или ТАК), влияют на послеоперационные результаты хирургического лечения, в особенности на динамику изменения размеров корня аорты у пациентов при исходном умеренном расширении синусов Вальсальвы, чем и обусловлена цель проведения исследования.

Материал и методы

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 205 от 08.12.2020 г.) и проведено в соответствии с этическими нормами, изложенными в Хельсинкской декларации 1975 г. (с пересмотром 2008 г.). У всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

За 10-летний период (2012–2022 гг.) плановое хирургическое лечение, заключающееся в протезировании восходящей аорты и дуги («hemiarch») и аортального клапана по поводу стеноза, было выполнено 102 пациентам [4]. В зависимости от анатомии аортального клапана все пациенты были разделены на 2 группы: группу с АВА с БАК (АВА + БАК, *n* = 75) и группу с АВА с ТАК (АВА + ТАК, *n* = 27). В этих группах проведен сравнительный субанализ различий клинических и инструментальных показателей в подгруппах пациентов с зависимости от размеров синусов Вальсальвы (менее 40 мм и более 40 мм), с недилатированным и дилатированным корнем аорты. Критериями исключения были расслоение аорты, аневризма синусов Вальсальвы ≥ 50 мм, изолированная аортальная регургитация (≥ 2-й степени), синдромные АВА, повторные вмешательства на аортальном клапане, острый коронарный синдром, необходимость сочетанного протезирования митрального и / или трикуспидального клапанов, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, не позволяющих провести хирургическое вмешательство, нежелание пациента участвовать в исследовании.

В ретроспективном исследовании был проведен анализ среднесрочной выживаемости обсуждаемых пациентов, проанализированы динамика прироста размеров нерезецированных синусов Вальсальвы в течение всего срока наблюдения и потребности в повторных аортальных вмешательствах.

Предоперационные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

В протокол исследования были включены следующие стандартизированные методы инструментальной диагностики: трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) всей аорты, выполняемая с синхронизацией с электрокардиограммой (ЭКГ-синхронизацией) [5].

Сроки контрольного обследования пациентов были установлены в раннем послеоперационном периоде, через 12, 24 и 36 мес. после операции, пациентов госпитализировали в стационар с целью контрольного обследования.

Статистическую обработку данных проводили в программе STATISTICA 10.0. Нормальность распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка.

Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число (n) и относительную величину (%). Количественные показатели, подчиняющиеся нормальному закону распределения, описывали с помощью среднего значения (M) и стандартного отклонения (± SD).

При неизвестном законе распределения данных дескриптивные характеристики были продемонстрированы в виде медианы (Me) [первый квартиль; третий квартиль] для числовых данных, категориальные данные представлены количеством случаев (процент) в каждой категории.

При нормальном законе распределения данных для проверки статистической значимости различий количественных показателей в сравниваемых группах использовали t-критерий Стьюдента для независимых групп. В случае невозможности применения методов параметрической статистики для оценки различий средних рангов в двух независимых группах использовали непарный U-критерий Манна – Уитни. Для сравнения категориальных переменных применяли точный двусторонний критерий Фишера и хи-квадрат.

Анализ выживаемости и свободы от реоперации проводили с построением кривых выживаемости Каплана Мейера, при сравнении кривых использовали log-rank тест. Границы статистической значимости результатов определяли при $p = 0,05$.

Результаты

Возраст включенных в анализ пациентов колебался от 32 до 79 лет и составлял в среднем 53,6 ± 1,8 года в группе с АВА + БАК и 60,5 ± 1,9 года в группе с АВА + ТАК ($p = 0,07$). В группе с АВА + БАК преобладали пациенты мужского пола, в группе с АВА + ТАК – женского пола (см. табл. 1).

Такие антропометрические показатели, как рост, вес, индекс массы тела и площадь поверхности тела не имели статистически значимых различий в анализируемых группах больных.

Структура сопутствующей и фоновой патологии детализирована в таблице 1. В целом группы были сопоставимы по всем анализируемым дооперационным показателям. Наиболее часто диагностируемым фоновым заболеванием в группах с АВА + БАК и АВА + ТАК была артериальная гипертензия, которую определяли у 45 (60%) и 15 (55,5%) пациентов, соответственно ($p = 0,68$). Ишемическая болезнь сердца была выявлена у 5 (6,7%) пациентов в группе с АВА + БАК и у 4 (14,8%) больных в группе с АВА + ТАК ($p = 0,11$).

Такие заболевания, как хроническая обструктивная болезнь легких, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек были диагностированы в единичных случаях.

В таблице 2 представлены дооперационные показатели эхокардиографического исследования.

Согласно данным ЭхоКГ, у пациентов в группе с АВА + БАК между подгруппами с недилатированным и дилатированным корнем аорты не было статистически значимых различий по величине пикового (60,5 [38; 71] и 57 [33; 71] мм рт. ст., $p = 0,45$) и среднего (35,5 [22; 41] и 30 [17; 40] мм рт. ст., $p = 0,22$) градиента на аортальном клапане до операции. У пациентов с АВА + ТАК в исследуемых подгруппах значения пикового (57,5 [54,5; 83] и 56 [42; 76] мм рт. ст., $p = 0,64$) и среднего (34,5 [31; 47] и 31 [22; 43] мм рт. ст., $p = 0,48$) градиента были также сопоставимы. Стоит отметить, что ни в одной из групп и подгрупп не было пациентов с узким фиброзным кольцом аортального клапана. Фракция выброса левого желудочка ни в одной из групп и подгрупп не определялась ниже 60%. Конечно-систолический и конечно-диастолический размеры левого желудочка также не выходили за рамки нормальных значений в анализируемых группах и подгруппах.

Данные результатов МСКТ представлены в таблице 3.

Согласно результатам проведенной МСКТ-панаортографии, было отмечено, что у всех пациентов средний размер восходящей аорты (уровень бифуркации легочного ствола) был более 50 мм, что соответствует кри-

 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-53-61

Таблица 1. Предоперационная характеристика пациентов

Table 1. Preoperative characteristics of patients

Параметры		Группа с АВА + БАК			Группа с АВА + ТАК		
		d < 40 мм, *n* = 36	d = 40–49 мм, *n* = 39	*p*	d < 40 мм *n* = 9	d = 40–49 мм, *n* = 18	*p*
Возраст, лет		53,4 ± 12,2	55,1 ± 13,3	0,56	64,3 ± 7,4	60,7 ± 9,3	0,49
Мужской пол, *n* (%)		20 (55,5)	31 (79,5)	0,03	3 (33,3)	6 (33,3)	0,99
Артериальная гипертензия, *n* (%)		21 (58,3)	24 (61,5)	0,77	4 (44,4)	11 (61,1)	0,41
Ишемическая болезнь сердца, *n* (%)		1 (2,8)	4 (10,3)	0,67	1 (11,1)	3 (16,7)	0,71
Фибрилляция предсердий, *n* (%)		1 (2,7)	3 (7,7)	0,09	1 (11,1)	3 (16,7)	0,71
ХОБЛ, *n* (%)		1 (2,8)	6 (15,4)	0,06	1 (11,1)	1 (5,6)	0,61
ХБП, *n* (%)		1 (2,8)	4 (10,3)	0,19	–	1 (5,6)	0,26
СКФ, мл/мин/1,73м^2		80,5 [67; 99]	89,5 [74; 106]	0,26	87 [73; 101]	88,9 [79; 103]	0,34
ФК NYHA	I	10 (27,8)	5 (12,8)	0,11	1 (11,1)	–	0,15
	II	10 (27,8)	11 (28,2)	0,97	2 (22,2)	5 (27,8)	0,76
	III	7 (19,4)	9 (23,1)	0,71	2 (22,2)	5 (27,8)	0,76
	IV	–	–	–	–	–	–

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФК – функциональный класс, NYHA – классификация New York Heart Association.

Таблица 2. Дооперационные данные эхокардиографии

Table 2. Preoperative echocardiography parameters

Параметры	Группа с АВА + БАК			Группа с АВА + ТАК		
	d < 40 мм, *n* = 36	d = 40–49 мм, *n* = 39	*p*	d < 40 мм *n* = 9	d = 40–49 мм, *n* = 18	*p*
фк АоК	24 ± 2,3	23 ± 1,9	0,38	26,3 ± 3,2	26 ± 2,3	0,83
Пик. град. АоК, мм рт. ст.	60,5 [38; 71]	57 [33; 71]	0,45	57,5 [54,5; 83]	56 [42; 76]	0,64
Ср. град. АоК, мм рт. ст.	35,5 [22; 41]	30 [17; 40]	0,22	34,5 [31; 47]	31 [22; 43]	0,48
ФВ ЛЖ, %	65 [62; 69]	62 [55; 65]	0,001	64 [62; 65]	62 [57; 64]	0,32

Примечание. фк АоК – фиброзное кольцо аортального клапана, пик. град. АоК – пиковый градиент на аортальном клапане, ср. град. АоК – средний градиент на аортальном клапане, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Таблица 3. Дооперационные данные МСКТ-аортографии

Table 3. Preoperative parameters of MSCT aortography

Параметры	Группа с АВА + БАК			Группа с АВА + ТАК		
	d < 40 мм, *n* = 36	d = 40–49 мм, *n* = 39	*p*	d < 40 мм *n* = 9	d = 40–49 мм, *n* = 18	*p*
Синусы Вальсальвы, мм	38 [36; 39]	45 [43; 47]	< 0,001	38 [36; 39]	46 [42; 48]	< 0,001
Сино-тубулярное соединение, мм	35,5 [34; 41]	43 [40; 47]	< 0,001	34 [33; 69,5]	45 [39; 56]	0,06
Восходящая аорта, мм	50 [47; 52]	53 [50; 56]	0,002	52 [50; 55]	54,5 [51; 79]	0,36
Проксимальная дуга, мм	38 [36; 42]	39,5 [36; 44]	0,32	43,5 [40; 73]	45 [42; 46]	0,62

териям аневризмы аорты. Также было выявлено, что у пациентов с расширенным корнем аорты восходящий отдел имел бóльшие абсолютные значения по сравнению с больными с нерасширенным корнем аорты – в подгруппах у пациентов с АВА + БАК эти различия имели значимое различие (p = 0,002), но в подгруппах у пациентов с АВА + ТАК такой закономерности выявлено не было (p = 0,36) (см. табл. 3).

Средний размер аорты перед брахиоцефальным стволом в группах с АВА + БАК находился на уровне 4 см (без статистических различий в подгруппах с корнем аорты до 40 мм и более 40 мм), тогда как в группе АВА + ТАК данный показатель превышал этот порог (также без статистических различий в исследуемых подгруппах).

Выживаемость пациентов после протезирования восходящей аорты и БАК в подгруппах с нерасширенными (менее 40 мм) и расширенными (более 40 мм) синусами Вальсальвы к концу срока наблюдения достигла уровня в 87,4 и 94,3% соответственно (p = 0,324) (рис. 1).

Установленными причинами трех случаев смерти были онкологическое заболевание и политравма. Еще в одном случае причина смерти осталась неустановленной. Свобода от повторной аортальной операции составила 100% в обеих подгруппах (p = 1,0).

Выживаемость пациентов в сроки до 36 мес. после протезирования восходящей аорты и ТАК составила 100% в обеих подгруппах (p = 1,0).

Свобода от повторного аортального вмешательства в

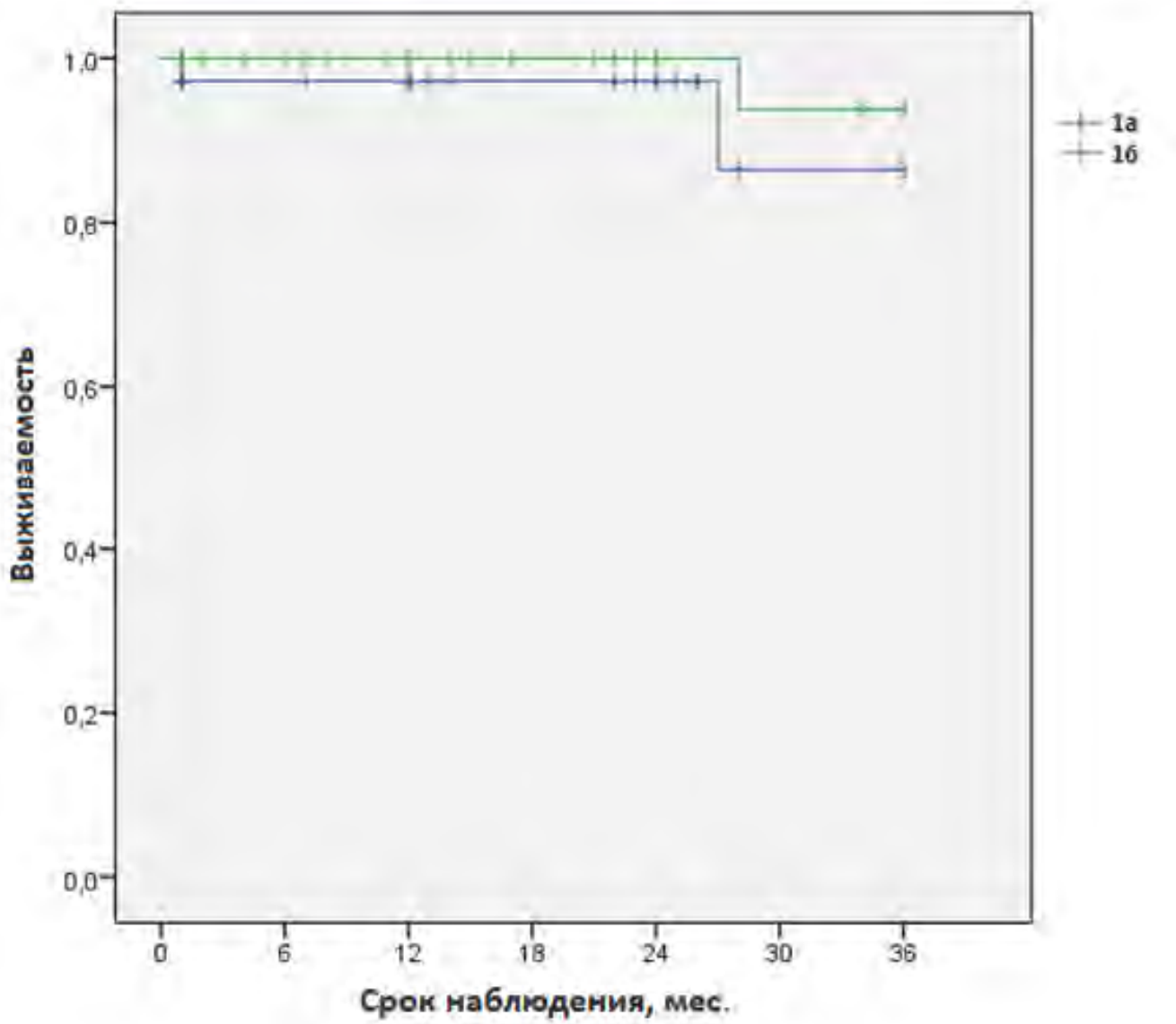


Рисунок 1. Кривая выживаемости Каплана Мейера в подгруппах с нерасширенными (1а) и расширенными (1б) синусами Вальсальвы у пациентов в группе с АВА + БАК
Figure 1. Kaplan-Meier survival curve in subgroups with non-expanded (1a) and expanded (1b) Valsalva sinuses in patients in the AAA + BAV group

течение 3 лет после операции в обеих подгруппах составила 100% (p = 1,0).

Дополнительно были проанализированы приросты средних размеров нерезецированных синусов Вальсальвы у наблюдаемых пациентов.

У пациентов в группе с АВА + БАК, в подгруппах с корнем аорты < 40 мм (недилатированный корень аорты) и с корнем аорты 40–49 мм (дилатированный корень аорты) предоперационные медианы размера аорты на уровне синусов Вальсальвы были 38 [36; 39]м и 45 [43; 47] мм соответственно (p < 0,001).

В течение всего периода наблюдения после операции была отмечена тенденция к увеличению средних размеров корня аорты у пациентов обеих подгрупп. Так, в подгруппе с недилатированным корнем аорты отмечали прирост на 0,32 ± 0,08 мм через 12 мес., дополнительно на 0,33 ± 0,07 мм через 24 мес. и еще на 0,33 ± 0,08 мм через 36 мес. после операции. В подгруппе с дилатированным также определяли тенденцию к приросту средних размеров корня аорты, который составил 0,88 ± 0,26 мм через 12 мес. К 24-му мес. средний размер корня аорты увеличивался еще на 0,36 ± 0,07 мм, через 36 мес. после операции прирост синусов Вальсальвы составил 0,71 ± 0,09 мм.

Таким образом, у пациентов с недилатированным и дилатированным корнем аорты группы с АВА + БАК отмечалось увеличение среднего размера корня аорты со скоростью 0,32 ± 0,27 мм/год и 0,65 ± 0,51 мм/год соответственно (p = 0,041). Ни у одного пациента в среднесрочном периоде наблюдения (36 мес.) не было достигнуто критериев аневризмы (негативное ремоделирование корня аорты). Изменение размеров корня аорты у обсуждаемых пациентов приведено на рисунке 2.

В группе пациентов с АВА + ТАК наблюдали инвертированную картину динамики размеров синусов Вальсальвы.

Дооперационный размер недилатированного и дилатированного корня аорты у пациентов группы с АВА + ТАК составил 38 [36; 39] и 46 [42; 48] мм соответственно (p < 0,001). В отличие от пациентов группы с АВА + БАК

 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-53-61

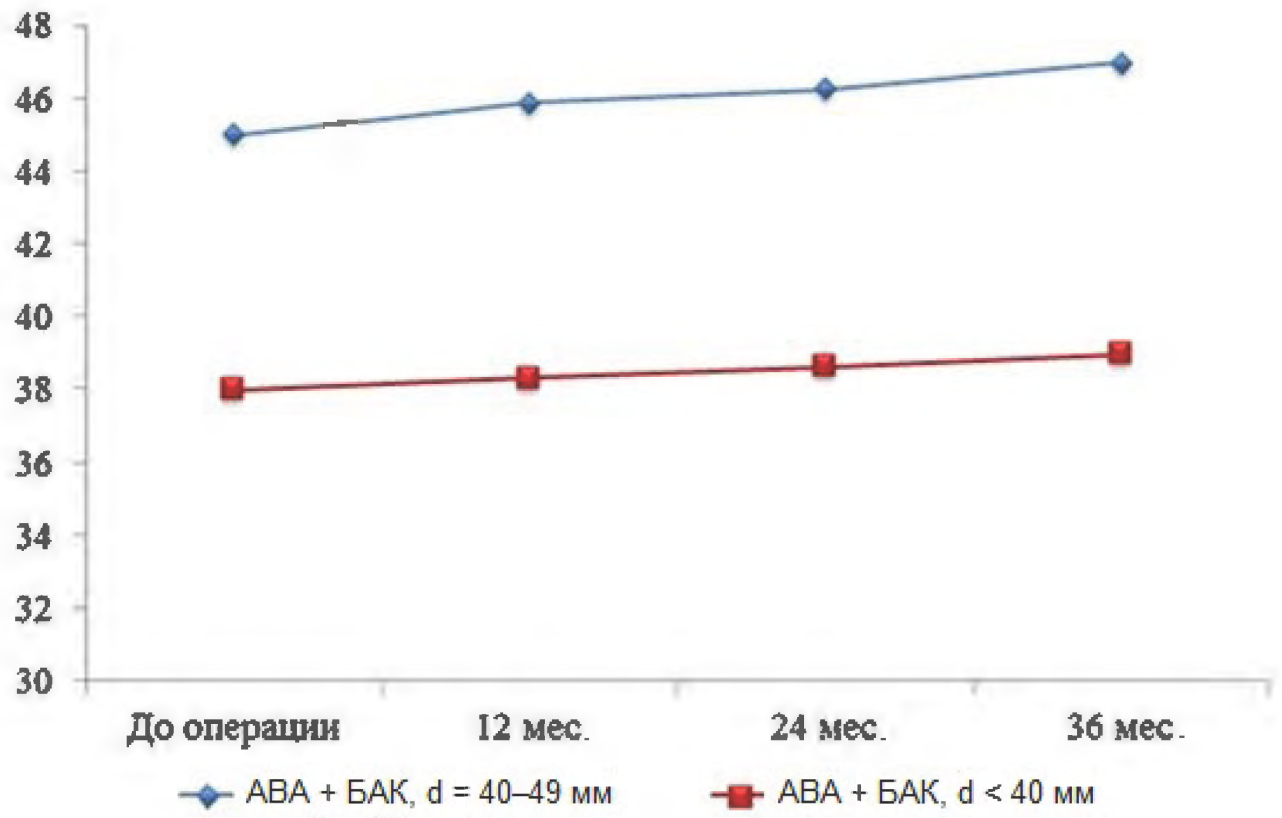


Рисунок 2. Изменение размеров корня аорты в течение 36 мес. наблюдения в подгруппах с недилатированным корнем аорты (красная кривая) и дилатированным корнем аорты (синяя кривая) у пациентов с аневризмой восходящей аорты и бикуспидальным аортальным клапаном
Figure 2. Aortic root size change during 36 months of follow-up in subgroups with undilated (red curve) and dilated aortic root (blue curve) in patients with ascending aortic aneurysm and bicuspid aortic valve

в анализируемой группе отмечали обратную динамику размеров синусов Вальсальвы. Так, в подгруппе с недилатированным коренем аорты размер аорты уменьшался на 1,0 ± 0,5 мм через 12 мес., дополнительно на 0,2 ± 0,1 мм через 24 мес. и еще на 0,5 ± 0,1 мм через 36 мес. после хирургического вмешательства. В подгруппе с дилатированным коренем аорты аналогично была выявлена тенденция к редукции размеров аорты на уровне синусов Вальсальвы: на 1,7 ± 0,9 мм через 12 мес., еще на 0,6 ± 0,3 мм через 24 мес. и на 0,5 ± 0,2 мм через 36 мес. после операции.

Таким образом, у пациентов группы с АВА + ТАК скорость уменьшения размеров недилатированного и дилатированного корня аорты составила 0,56 ± 0,43 мм/год и 0,93 ± 0,48 мм/год соответственно (p = 0,028), что продемонстрировано на рисунке 3.

Также ни у одного пациента в среднесрочном периоде наблюдения (36 мес.) не было достигнуто критериев аневризмы (негативное ремоделирование корня аорты).

Обсуждение

АВА в сочетании со стенозом аортального клапана, будь он бикуспидальной или трикуспидальной конфигурации, представляет собой серьезное и сложное заболевание, требующее тщательного планирования хирургического вмешательства. Выбор подходящего хирургического вмешательства зависит от многих факторов и включает оценку рисков и преимуществ каждой процедуры. Важные аспекты включают возможные хирургические осложнения, долгосрочные исходы и качество жизни после операции. До сих пор выбор адекватного объема оперативного вмешательства у пациентов с АВА в сочетании со стенозом БАК и ТАК признается актуальной проблемой [6–8].

Причина особого фокуса на анатомию аортального клапана у пациентов с АВА связана с эмбриологической общностью БАК и восходящего отдела аорты, что является ключевым фактором, обусловливающим особый подход к лечению пациентов с этим заболеванием. Предполагается, что БАК сам по себе может негативно влиять на стенку восходящей аорты, включая синусы Вальсальвы, что подтверждается результатами исследований ряда авторов [9–11]. БАК не только увеличивает риск стеноза или регургитации из-за аномальной структуры створок, но также связан с изменениями в структуре и функции восходящей аорты. Из-за нарушенного кровотока через аномальный клапан возникают аберрантные гемодинамические условия, которые могут способствовать развитию дилатации (расширения) аорты, аневризм и даже диссекции. Принимая во внимание эту особенность, высказывается предположение о целесообразности одномоментного протезирования аортального клапана, корня аорты и восходящего отдела [10, 12]. Так, S. Salihi и соавт. [11] опубликовали данные, демонстрирующие статистически значимое различие в скорости увеличения корня аорты после операции у пациентов с БАК относительно ТАК.

Вопрос о влиянии БАК на частоту аорто-связанных событий остается предметом научных дискуссий. Некоторые исследования указывают на повышенный риск аортальных осложнений у пациентов с БАК, в то время как

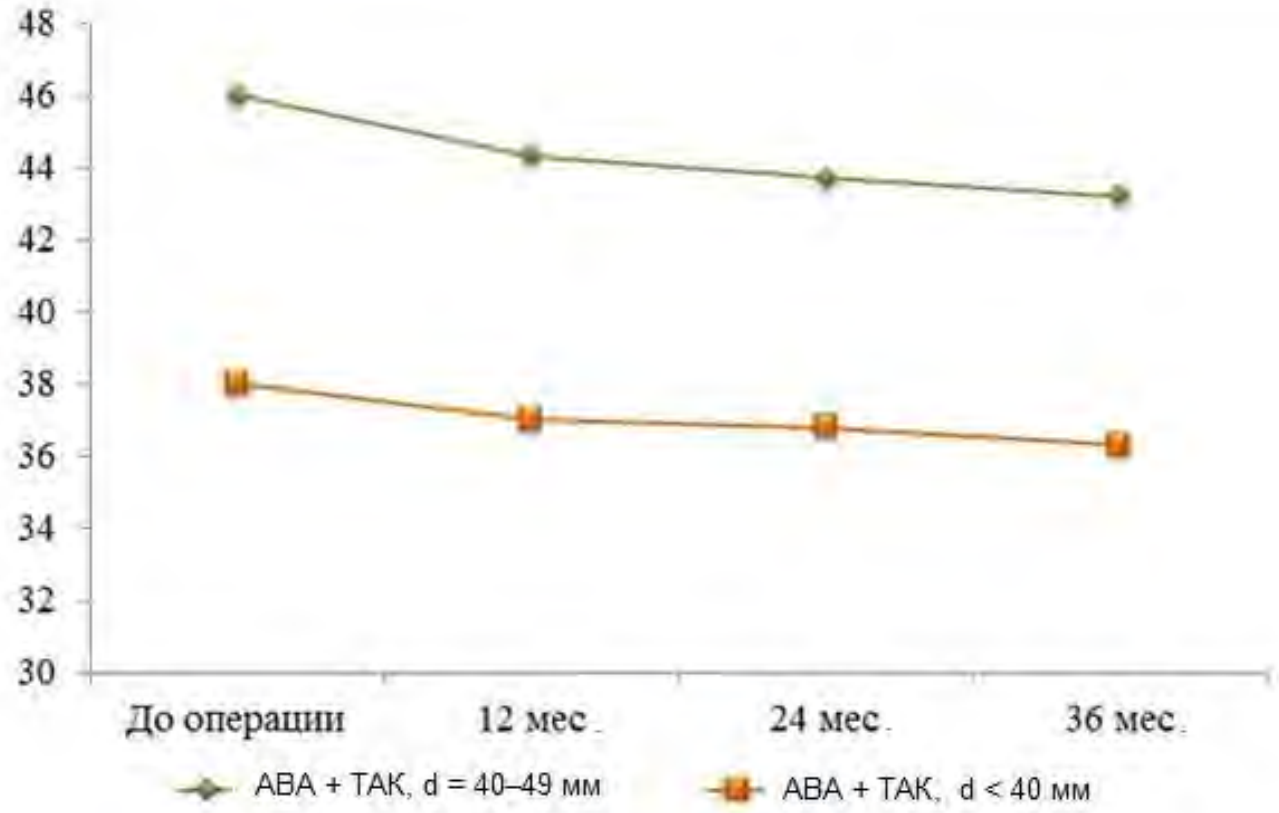


Рисунок 3. Изменение размеров корня аорты в течение 36 месяцев наблюдения в подгруппах с недилатированным (оранжевая кривая) и дилатированным корнем аорты (зеленая кривая) у пациентов с аневризмой восходящей аорты и трикуспидальным аортальным клапаном
Figure 3. Aortic root size change during 36 months of follow-up in subgroups with undilated (orange curve) and dilated aortic root (green curve) in patients with ascending aortic aneurysm and tricuspid aortic valve

другие данные демонстрируют отсутствие значительного различия по сравнению с пациентами с нормальным ТАК [13].

Нами были проанализированы результаты супракоронарного протезирования восходящей аорты с одномоментным протезированием БАК и ТАК. Супракоронарное протезирование восходящей аорты с одновременным протезированием БАК и ТАК является одной из хирургических стратегий для лечения заболеваний, поражающих восходящую аорту и аортальный клапан. Эта стратегия может быть использована в случаях аневризм восходящей аорты, не ассоциированных с сочетанной аневризмой корня аорты (размеры корня аорты пациентов менее 50 мм).

Основными положительными аспектами выбранной стратегии хирургического вмешательства являются:

1. Ограничение объема операции. В отличие от более экстенсивных операций, которые включают замену корня аорты, данная стратегия ограничивает хирургическое вмешательство резекцией только тубулярной части восходящей аорты. Это сокращает длительность операции и объем хирургического вмешательства.

2. Снижение рисков. Более ограниченное вмешательство потенциально снижает риски, связанные с операцией, такие как кровопотеря, осложнения, связанные с искусственным кровообращением, и общее время восстановления после операции.

3. Рациональная радикальность. Этот подход можно описать как «рационально радикальный», поскольку он позволяет достаточно радикально устранить патологию, при этом минимизируя агрессивность хирургического вмешательства.

4. Протезирование аортального клапана. Вмешательство включает протезирование аортального клапана, что необходимо при его поражении (стенозе, недостаточности) в сочетании с патологией аорты.

Таким образом, концепция сохранения корня аорты при операциях связана с попыткой минимизировать хирургическое вмешательство, сохраняя при этом естественную анатомию и механику сердца.

Ранние клинические результаты этого подхода показали удовлетворительные исходы, подтвердили его эффективность и безопасность, а также целесообразность применения данной стратегии у пациентов с АВА с сочетанным поражением аортального клапана [14].

Однако с противоположной стороны сохраняются гипотетические риски увеличения синусов Вальсальвы. Таким образом, анализ динамики размеров корня аорты после хирургического вмешательства, в частности при использовании методов, которые ограничивают реконструкцию только до тубулярной части аорты, является одним из важных вопросов для понимания долгосрочной стабильности и эффективности операции [15]. Эти данные имеют большое значение для определения долгосрочных результатов операции и прогнозирования будущих рисков для пациента. Наблюдение за пациентами в послеоперационном периоде и последующая оценка изменений размеров корня аорты в долгосрочной перспективе важны для раннего выявления возможных осложнений, которые могут потребовать дополнительного хирургического вмешательства.

Проведенный в исследовании анализ продемонстрировал умеренный темп роста размеров нерасширенного и расширенного корня аорты у пациентов с БАК в тече-

ние всего срока наблюдения. При этом у всех пациентов с ТАК была отмечена редукция диаметров синусов Вальсальвы. Необходимо отметить, что полученные результаты согласуются с данными мировой литературы. S. Peterss и соавт. [16] наблюдали незначительное послеоперационное расширение корня аорты (0,41 мм/год) вне зависимости от анатомии аортального клапана. Аналогично R.K. Milewski и соавт. [17] не нашли статистически значимых различий по анализируемому параметру у подобных групп пациентов. При этом в работе I. Vendramin и соавт. [18] у пациентов с БАК после операции отмечено сокращение диаметра синусов Вальсальвы. В качестве одного из предположений относительной «стабилизации» или регрессии размеров корня аорты в послеоперационном периоде выдвигается теория о нормализации гемодинамического влияния на аортальную стенку после протезирования аортального клапана. Эта теория основывается на понимании того, как изменения в кровотоке могут влиять на анатомию и динамику аорты. В условиях пораженного аортального клапана, особенно в случае стеноза, кровяной поток через клапан может становиться турбулентным. Турбулентность кровотока увеличивает динамическое напряжение на стенку аорты, что может вызвать ее деформацию и последующее расширение. Это напряжение особенно актуализируется в синусах Вальсальвы, которые являются расширенными участками у основания корня аорты и могут служить местом для скопления крови при нарушенной работе клапана.

Выдвигается мнение о том, что после хирургического вмешательства на аортальном клапане, при восстановлении его нормального функционирования восстанавливается и поток крови, становясь ламинарным. Ламинарный поток в свою очередь снижает механическую нагрузку на стенку аорты и синусы Вальсальвы, в связи с чем корень аорты перестает быть скомпрометированным участком, что может оказывать позитивное влияние на темп увеличения размеров синусов Вальсальвы и привести к стабилизации или даже уменьшению их размеров [19]. Это предотвращает дальнейшее расширение и риск связанных с этим осложнений, таких как формирование аневризм.

Таким образом, сохранение корня аорты, не оказывая значительного негативного влияния, положительно отражается на следующих клинических показателях:

1. Демонстрирует высокий уровень выживаемости. По результатам исследовани, после супракоронарного протезирования восходящей аорты с сочетанным протезированием аортального клапана выживаемость в группе с АВА + БАК составила 95,9%, в группе с АВА + ТАК – 100% соответственно, что указывает на эффективность операций в краткосрочной и среднесрочной перспективе.

2. Свобода от реопераций: ни одному из исследуемых пациентов не потребовалось повторных операций в течение первых трех лет после вмешательства, что подтверждает надежность и перспективность выбранного метода хирургического лечения, особенно у пациентов с ТАК: в среднесрочном периоде наблюдения (36 мес.) выявлена инволюция размеров корня аорты. Исходно недилатированный и исходно дилатированный корень аорты уменьшаются со скоростью 0,56 ± 0,43 и 0,93 ± 0,48 мм/год (p = 0,028) соответственно.

3. В группе с БАК наблюдалось умеренное отрицательное ремоделирование: в среднесрочном периоде наблюдения (36 мес.) – увеличение размеров как исходно недилатированного (0,32 ± 0,27 мм/год), так и исходно дилатированного (0,65 ± 0,51 мм/год, p = 0,041) корня аорты. Однако критерии аневризмы корня аорты не были достигнуты ни у одного из исследуемых пациентов. Учитывая эти данные, дальнейшая работа в данном направлении с изучением отдаленных результатов и большего количества пациентов является актуальным направлением, необходимым для выбора оптимальной тактики у пациентов с БАК.

Заключение

Сочетанные операции по поводу аневризмы восходящей аорты и стенозированного аортального клапана ассоциированы с удовлетворительными ранними и среднесрочными результатами, включая высокий уровень выживаемости и свободы от реоперации в сроки до 36 мес. вне зависимости от анатомии аортального клапана.

Литература / References

1. Bravo-Jaimes K., Prakash S.K. Genetics in bicuspid aortic valve disease: Where are we? *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2020;63(4):398–406. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.06.005
2. Kaneko T., Shekar P., Ivkovic V., Longford N.T., Huang C.C., Sigurdsson M.I. et al. Should the dilated ascending aorta be repaired at the time of bicuspid aortic valve replacement? *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2018;53(3):560–568. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx387
3. Cave D.G.W., Panayiotou H., Bissell M.M. Hemodynamic profiles before and after surgery in bicuspid aortic valve disease-a systematic review of the literature. *Front. Cardiovasc. Med*. 2021;8:629227. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.629227
4. Bachet J. Open repair techniques in the aortic arch are still superior. *Ann. Cardiothorac. Surg*. 2018;7(3):328–344. https://doi.org/10.21037/acs.2018.05.05
5. Малахова М.В., Ховрин В.В., Галян Т.Н., Куличкин А.С., Чарчян Э.Р. Унификация МСКТ-исследования аорты на до- и послеоперационном этапе обследования пациентов. *Digital Diagnostics*. 2021;2(2S):18–19. https://doi.org/10.17816/20212S218
Malakhova M.V., Khovrin V.V., Galyan T.N., Kulichkin A.S., Charchyan E.R. Unification of MSCT-study of the aorta at the pre- and postoperative stage of patient examination. *Digital Diagnostics*. 2021;2(2S):18–19. (In Russ.). https://doi.org/10.17816/20212S218
6. Белов Ю.В., Рыбаков К.Н., Губарев И.А., Салех А.З., Винокуров И.А. Ближайшие результаты лечения пациентов с пороком аортального клапана в сочетании с постстенотическим расширением восходящей аорты менее 5 см. *Новости хирургии*. 2020;28(4):370–376. https://doi.org/10.18484/2305-0047.2020.4.370
Immediate results of treatment of patients with aortic valve malformation combined with poststenotic dilatation of the ascending aorta less than 5 cm. Belov Y.V., Rybakov K.N., Gubarev I.A., Saleh A.Z., Vinokurov I.A. *News of Surgery*. 2020;28(4):370–376. (In Russ.). https://doi.org/10.18484/2305-0047.2020.4.370
7. Шарифулин Р.М., Демин И.И., Астапов Д.А., Афанасьев А.В., Пивкин А.Н., Овчаров М.А. и др. Реконструкция корня аорты при двустворчатом аортальном клапане. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(3):213–223. https://doi.org/10.17116/kardio202013031213
Sharifulin R.M., Demin I.I., Astapov D.A., Afanasyev A.V., Pivkin A.N., Ovcharov M.A. et al. Reconstruction of the aortic root at bicuspid aortic valve. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020;13(3):213–223. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/kardio202013031213
8. Врублевский А.В., Панфилов Д.С., Козлов Б.Н., Саушкин В.В., Сазонова С.И. Нарушения биомеханики восходящего отдела аорты при пограничном расширении и аневризме. *Российский кардиологический журнал*. 2023. 28(5): 53–65. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5365
Vrublevsky A.V., Panfilov D.S., Kozlov B.N., Saushkin V.V., Sazonova S.I. Violations of biomechanics of the ascending aorta at borderline dilation and aneurysm. *Russian Cardiology Journal*. 2023;28(5):53–65. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5365
9. Pisano C., D'Amico F., Balistreri C.R., Vacirca S.R., Nardi P., Altieri C. et al., Biomechanical properties and histomorphometric features of aortic tissue in patients with or without bicuspid aortic valve. *J. Thorac. Dis*. 2020;12(5):2304–2316. https://doi.org/10.21037/jtd.2020.03.122

10. Borger M.A., Preston M., Ivanov J., Fedak P.W., Davierwala P., Armstrong S., David T.E. Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2004;128(5):677–683. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.07.009
11. Salihi S., Cantürk E., Köksal C., Alp H.M. Should sinus of Valsalva be replaced in patients with dilated ascending aorta and aortic valve diseases? *Braz. J. Cardiovasc. Surg*. 2018;33(6):573–578. https://doi.org/10.21470/1678-9741-2018-0093
12. Nazer R.I., Elhenawy A.M., Fazel S.S., Garrido-Olivares L.E., Armstrong S., David T.E. The influence of operative techniques on the outcomes of bicuspid aortic valve disease and aortic dilatation. *Ann. Thorac. Surg*. 2010;89(6):1918–1924. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.02.070
13. Sun J., Chen S., Sun C., Qi H., Qian X., Zheng Z. Outcomes after isolated aortic valve replacement in patients with bicuspid vs tricuspid aortic valve. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2022;34(3):854–865. https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2021.08.001
14. Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Базарбекова Б.А., Сондуев Э.Л., Бойко А.М. Непосредственные результаты хирургического лечения аневризмы восходящей аорты в сочетании со стенотическим поражением аортального клапана. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(3):135–142. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-424
Kozlov B.N., Panfilov D.S., Bazarbekova B.A., Sonduev E.L., Boiko A.M. The immediate results of surgical treatment of an ascending aortic aneurysm in conjunction with a stenotic lesion of the aortic valve. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(3):135–142. (In Russ.). https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-424
15. Ziganshin B.A., Kargin N., Zafar M.A., Elefteriades J.A. The natural history of aortic root aneurysms [Video]. *Ann. Cardiothorac. Surg*. 2023;31:213–224. https://doi.org/10.21037/acs-2023-avs1-20
16. Peterss S., Bhandari R., Rizzo J.A., Fang H., Kuzmik G.A., Ziganshin B.A. et al. The aortic root: Natural history after root-sparing ascending replacement in nonsyndromic aneurysmal patients. *Ann. Thorac. Surg*. 2017;103(3):828–833. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.06.081
17. Milewski R.K., Habertheuer A., Bavaria J.E., Siki M., Szeto W.Y., Krause E. et al. Fate of remnant sinuses of Valsalva in patients with bicuspid and trileaflet valves undergoing aortic valve, ascending aorta, and aortic arch replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2017;154(2):421–432. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.03.150
18. Vendramin I., Meneguzzi M., Sponga S., Deroma L., Cimarosti R., Lutman C. et al. Bicuspid aortic valve disease and ascending aortic aneurysm: should an aortic root replacement be mandatory? E*ur. J. Cardiothorac. Surg*. 2016;49(1):103–109. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv069
19. Bibevski S., Ruzmetov M., Plate J.F., Scholl F.G. The impact of bicuspid aortic valve leaflet fusion morphology on the ascending aorta and on outcomes of aortic valve replacement. *Tex. Heart Inst. J*. 2023;50(2):e217831. https://doi.org/10.14503/THIJ-21-7831

Информация о вкладе авторов

Козлов Б.Н. – разработка концепции и дизайна, общее руководство, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Панфилов Д.С. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, участие в переработке статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Базарбекова Б.А. – сбор данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание черновика рукописи и участие в переработке статьи.

Панфилова Н.О. – сбор данных, проверка критически важного интеллектуального содержания и участие в переработке статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Kozlov B.N. – study concept and design, general supervision, revision of essential intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Panfilov D.S. – study concept and design, revision of essential intellectual content, writing the draft of the manuscript, participating in the revision of article, and final approval of the manuscript for publication.

Bazarbekova B.A. – data collection, revision of critical intellectual content, participating in the revision of article, and drawing the figures.

Panfilova N.O. – data collection, revision of critical intellectual content, participating in the revision of article.

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

Сведения об авторах

Козлов Борис Николаевич, д-р мед. наук, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, http://orcid.org/0000-0002-0217-7737.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

Панфилов Дмитрий Сергеевич, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, http://orcid.org/0000-0003- 2201-350X.

E-mail: pand2006@yandex.ru.

Базарбекова Ботажан Аскарбековна, канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение № 1, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия, http://orcid.org/0000-0002-7896-4446.

E-mail: botazhan.bazarbekova@yandex.ru.

Панфилова Наталья Олеговна, канд. мед. наук, врач-рентгенолог, Новокузнецкая городская клиническая больница № 29 им. А.А. Луцика, Новокузнецк, Россия, http://orcid.org/0000-0001-7197-7212.

E-mail: panfilova19@yandex.ru.

Базарбекова Ботажан Аскарбековна,

e-mail: botazhan.bazarbekova@yandex.ru.

Поступила 21.03.2024;
рецензия получена 03.06.2025;
принята к публикации 09.06.2025.

Information about the authors

Boris N. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, http://orcid.org/0000- 0002-0217-7737.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

Dmitri S. Panfilov, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Cardiology Research Institute, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, http://orcid.org/0000-0003-2201-350X.

E-mail: pand2006@yandex.ru.

Botazhan A Bazarbekova, Cand. Sci (Med), Cardiovascular Surgeon, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, http://orcid.org/0000-0002-7896-4446.

E-mail: botazhan.bazarbekova@yandex.ru.

Natalia O Panfilova, Cand. Sci (Med), Radiologist, Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 29 named after A.A. Lutsik, Novokuznetsk, Russia, http://orcid.org/0000-0001-7197-7212.

E-mail: panfilova19@yandex.ru.

Botazhan A Bazarbekova,

e-mail: botazhan.bazarbekova@yandex.ru.

Received 21.03.2024;
review received 03.06.2025;
accepted for publication 09.06.2025.

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-62-70
УДК 616.127-005.8:616.12-008.318:615.275.4(048.8)

Преимущество ретроюгулярного мини-продольного доступа с альтернативным дренированием раны при выполнении каротидной эндартерэктомии

Н.Р. Закиржанов[1, 2], Р.В. Валиахметов[1, 2], Е.В. Хазова[2, 3]

[1] ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7 имени М.Н. Садыкова»,
420103, Российская Федерация, Республика Татарстан, Казань, ул. М. Чуйкова, 54

[2] Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет (ИФМИБ КФУ),
420008, Российская Федерация, Республика Татарстан, Казань, ул. Кремлевская, 18, корп. 1

[3] Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (КГМУ),
420012, Российская Федерация, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

Аннотация

В настоящее время при проведении каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) прослеживается тенденция к достижению безопасности, малотравматичности, сохранению качества жизни пациента. Особое внимание после проведенного хирургического лечения на сонной артерии уделяется ятрогенным локальным осложнениям, таким как нейропатия черепно-мозговых нервов, гематома послеоперационной раны, кровотечение, тромбоз в области анастомоза с развитием инфаркта мозга, косметический изъян. Активно обсуждается вопрос каротидного доступа и дренирования раны, учитывая локальные осложнения, послеоперационное качество жизни. В данном исследовании предложен способ активного дренирования через основную рану в комбинации с малоинвазивным ретроюгулярным доступом к бифуркации сонной артерии. Проведены сравнительные расчеты между разными доступами к сонной бифуркации, сопоставлены ранние и поздние послеоперационные осложнения с учетом доступа.

Результаты. При «классическом» доступе к каротидной бифуркации в сравнении с «позадияремным» доступом отмечалась большая частота неврологических симптомов, в том числе гипостезия кожи (3,8 и 33,3%, p = 0,01). Риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events – MACE) в течение 9 мес. увеличивался в 8,18 раза (HR = 8,181; 95% ДИ: 2,086–32,086; p = 0,003) по сравнению с антегулярным мини-доступом. Разработана модель прогнозирования послеоперационной нейропатии черепных нервов – увеличение длины разреза на 1 см повышает вероятность достижения вторичной конечной точки (OR = 2,264; 95% ДИ: 1,300–3,943; p = 0,004).

Заключение. Проведенное исследование демонстрирует меньшую длительность и частоту послеоперационных поражений подкожных веток шейного сплетения в виде гипостезии шеи, гематом, отека шеи при комбинации малоинвазивного разреза с ретроюгулярным доступом к сонным артериям и альтернативным активным дренированием через основную рану, чем при «классическом» и мини-продольном антегулярном доступе к сонным артериям. «Классический» способ операции каротидной эндартерэктомии сопряжен с увеличением риска MACE в 8,18 раза в позднем послеоперационном периоде (p = 0,003).

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия; альтернативный способ дренирования раны; ретроюгулярный мини-продольный доступ.

Финансирование: исследование проведено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.

Соответствие принципам этики: исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» (протокол заседания № 2 от 26.02.2019 г.). Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Закиржанов Н.Р., Валиахметов Р.В., Хазова Е.В. Преимущество ретроюгулярного мини-продольного доступа с альтернативным дренированием раны при выполнении каротидной эндартерэктомии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(2):62–70. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-62-70

Валиахметов Ренат Владимирович, e-mail: renat.valiakhmetov.99@bk.ru.

Advantage of the retrojugular mini-longitudinal approach with alternative wound drainage in carotid endarterectomys

N.R. Zakirzhanov[1, 2], R.V. Valiakhmetov[1, 2], E.V. Khazova[2, 3]

[1] SAHI City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov,
54, M. Chuikov str., Kazan, 420103, Russian Federation

[2] Kazan Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology,
18, Kremlevskaya str., Kazan, 420008, Russian Federation

[3] Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (KSMU),
49, Butlerova str., Kazan, 420012, Russian Federation

Abstract

Currently, there is a tendency in carotid endarterectomy to clarity, safety, low trauma and without loss of quality of life of the patient. Particular attention after surgical treatment of the carotid artery is paid to iatrogenic local complications, such as: neuropathy of the cranial nerves, hematoma of the postoperative wound, bleeding, thrombosis in the anastomosis area with the development of cerebral infarction, cosmetic defect. The issue of carotid access and wound drainage is actively discussed taking into account local complications, postoperative quality of life. This study proposes a method of active drainage through the main wound in combination with minimally invasive retrojugular access to the bifurcation of the carotid artery. Comparative calculations were made between different approaches to the carotid bifurcation, early and late postoperative complications were compared taking into account the access. With the classical approach to the carotid bifurcation, compared with the retrojugular approach, there was a higher frequency of neurological symptoms, including skin hypoesthesia (3.8% and 33.3%, p = 0.01), the risk of MACE within 9 months increased 8.18 times (HR = 8.181, 95% CI 2.086–32.086, p = 0.003) compared with the antegular mini-approach. A model for predicting postoperative cranial nerve neuropathy was developed - an increase in the incision length by 1 cm increases the likelihood of achieving a secondary endpoint (OR = 2.264; 95% CI: 1.300–3.943, p = 0.004).

Keywords:	carotid endarterectomy; alternative method of wound drainage; retrojugular mini-longitudinal approach.
Funding:	the work was carried out without the use of grants or financial support from public, non-profit and commercial organizations.
Compliance with ethical standards:	the study was carried out in accordance with the standards of proper clinical practice and the principles of the Helsinsky declaration, approved by the Ethical Committee of the Kazan State Medical University (protocol of the meeting No. 2 of 02.26.2019). All patients signed an informed consent to participate in the study.
For citation:	Zakirzhanov N.R., Valiakhmetov R.V., Khazova E.V. Advantage of the retrojugular mini-longitudinal approach with alternative wound drainage in carotid endarterectomy. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(2):62–70. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-62-70

Введение

В настоящее время в мировой практике при выполнении хирургической коррекции стеноза сонной артерии превалирует каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) [1–3]. Тенденция современной каротидной хирургии – это стремление к четкости, безопасности, малотравматичности, сохранению качества жизни пациента. Согласно данным Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, в 2018 г. было проведено 21 972 вмешательства на сонных артериях [4]. Тем не менее, с каждым годом количество подобных операций в нашей стране только возрастает, а частота таких периоперационных осложнений, как «инсульт + летальность», которые являются основными показателям результативности, значительно снижается [4, 5].

Особое внимание после проведенного хирургического лечения на сонной артерии уделяется ятрогенным локальным осложнениям, таким как нейропатия черепно-мозговых нервов, гематома послеоперационной раны, кровотечение, тромбоз в области анастомоза с развитием инфаркта мозга. Отлично выполненный основной этап реконструкции на сонной артерии с развитием локальных осложнений существенно снижает эффективность самой операции и качество жизни пациента, где немаловажен и косметический изъян.

Однако дискуссии по поводу универсального доступа в хирургическом лечении сонных артерий и правильного дренирования раны по-прежнему продолжаются. Выполнение стандартного разреза при небольшой атеросклеротической бляшке (АСБ) внутренней сонной артерии

 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-62-70

(ВСА) клинически не оправдано. Преимущество остается за применением менее инвазивных, так называемых мини-доступов. Установка одного активного дренажа через контрапертуру имеет свои недостатки, так как вызывает появление новой раны, которая иногда может стать самостоятельным источником кровотечения с последующим образованием острой гематомы. Она может выполнять функцию «дополнительных ворот» инфицирования области операции. В отдаленном послеоперационном периоде место выхода дренажа посредством дополнительной раны закроется рубцовой тканью, что может способствовать формированию косметического дефекта. В представленной работе проведено сравнение комбинации кожного разреза (мини-продольного < 5 см) в сочетании с доступом по отношению к внутренней яремной вене с альтернативным активным дренированием послеоперационной раны, дана оценка периоперационных осложнений.

Цель работы: оценить преимущества малоинвазивного ретроюгулярного доступа к каротидной бифуркации с активным дренированием через основную рану при выполнении КЭЭ.

Материал и методы

Объектом исследования были асимптомные пациенты и пациенты после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) без признаков неврологического дефицита (n = 91), которым в период с января 2022 по декабрь 2022 гг. была выполнена эверсионная КЭЭ в отделении сосудистой хирургии ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7 им. М.Н. Садыкова» (Казань). У всех пациентов в рамках рутинной практики исследовались следующие лабораторные параметры: общий и биохимический анализы крови, в том числе липидный спектр, глюкоза натощак, креатинин с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI, коагулограмма. Оценивались основные структурно-функциональные параметры сердца посредством трансторакальной эхокардиоскопии, включая фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ) по Симпсону. Перед хирургическим вмешательством проводилось ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий с определением локализации бифуркации общей сонной артерии. В зависимости из применявшихся видов хирургического доступа пациенты были разделены на три группы: группа I – 52 (57,1%) пациента, которым операция произведена из позадияремного мини-продольного разреза кожи (менее 5 см) с выделением каротидной бифуркации по задней поверхности яремной вены («позадияремный» доступ) с ее медиальным отведением. Всем пациентам данной группы активное дренирование осуществлялось через основную рану (рис. 1 А, Б).

В группе II 27 (29,7%) пациентам операция выполнена из мини-продольного разреза кожи (менее 5 см) с выделением каротидной бифуркации по передней поверхности внутренней яремной вены с ее латеральным отведением и активным дренированием раны через контрапертуру. В группе III у 12 (13,2%) пациентов операция проведена традиционным доступом, где продольный разрез кожи составил больше 5 см, с активным дренированием раны через контрапертуру (рис. 2 А, Б).

По большинству параметров межгрупповых различий среди пациентов не установлено (табл. 1).

Пациенты анализируемых групп были сопоставимы по характеру поражения сонных артерий (табл. 2).

Кожный разрез выполняли по намеченной линии по переднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы (рис. 3) длиной 3,5–8,0 см, предварительно определив локализацию бифуркации общей сонной артерии с помощью аппарата ультразвукового исследования Philips HD XE.

Сонные артерии по отношению к яремной вене выделяли двумя доступами: 1-й доступ – «классический», когда лицевую вену лигировали с прошиванием в области устья и пересекали, а яремную вену отводили латерально; 2-й доступ – «позадияремный», когда выделяли заднюю стенку внутренней яремной вены на всем протяжении и отводили медиально. Эверсионную КЭЭ проводили по методике, предложенной R. Kieny в 1984 г.: ВСА иссекали в устье, затем стенку артерии по медиальной поверхности рассекали продольно на протяжении 5–6 мм, артерию в субадвентициальном слое выворачивали в дистальном направлении и после удаления АСБ имплантировали в изначальное устье. Последовательность выполнения методики эверсионной КЭЭ у всех пациентов не различалась и не зависела от протяженности бляшки ВСА. Активный дренаж после КЭЭ устанавливали через контрапертуру по методике, предложенной А.В. Покровским [6], или через основную рану.

Все оперативные вмешательства выполняли под инфильтрационной проводниковой анестезией шейного сплетения. В зависимости от длины кожного разреза учитывали анальгезирующий результат, оценку которого проводили при помощи числовой рейтинговой шкалы боли (numeric rating scale for pain) [7]. После операции все пациенты были проконсультированы оперирующим хирургом, неврологом, оториноларингологом. Для выявления повреждения черепных нервов проводили неврологическое тестирование, ларингоскопию (прямую и непрямую), измеряли максимальную фонацию гласных звуков, а также длину кожного разреза.

Срок наблюдения в послеоперационном периоде составил 9 мес. Критериями оценки результативности после КЭЭ были случаи основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events – MACE), к которым относили нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), приступ стенокардии, ОНМК, смерть. Достижение MACE устанавливали путем телефонного опроса пациента. Вторичными конечными точками считали послеоперационный тромбоз ВСА, послеоперационную нейропатию черепных нервов, косметические дефекты. Вторичную конечную точку оценивали при очном приеме пациента в послеоперационном периоде.

Косметический эффект определяли с помощью шкалы субъективной и объективной оценки рубца (Patient and Observer Scar Assessment Scale — POSAS), состоящей из шкалы оценки рубца пациентом, в том числе его внешнего вида, причиняемого дискомфорта, и шкалы оценки рубца оперирующим хирургом. Обе шкалы состоят из 6 параметров, сумма которых отражается в общем балле по шкале наблюдателя и пациента POSAS [8]. Все параметры сравнивали с нормальной кожей на соответствующем анатомическом месте.

Статистическую обработку данных проводили в программе StatTech v.3.1.3 (ООО «Статтех», Россия). Для проверки нормальности распределения количественных показателей применяли критерий Шапиро – Уилка. Нор-

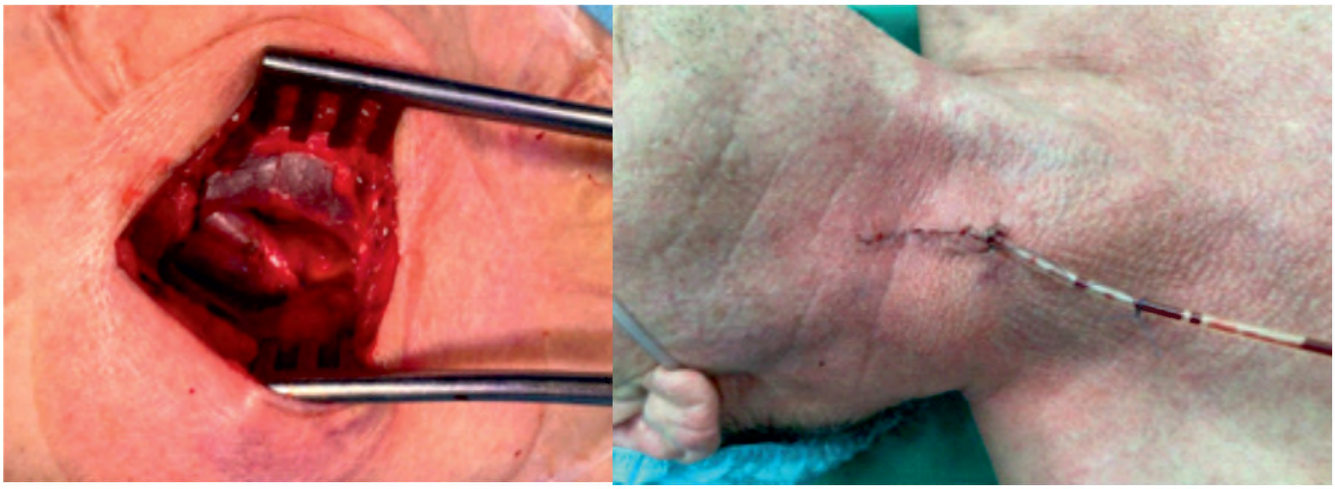


Рисунок 1. Ретроюгулярный мини-продольный доступ бифуркации общей сонной артерии справа: А – каротидная бифуркация сонной артерии после реконструкции через ретроюгулярный доступ; Б – мини-продольный доступ (длина разреза кожи 4,0 см) и активное дренирование через основную рану
Figure 1. Retrojugular mini longitudinal access to the bifurcation of the common carotid artery on the right: A – carotid bifurcation of the carotid artery after reconstruction through retrojugular access; Б – mini-longitudinal access (skin incision length 4.0 cm) and active drainage through the main wound

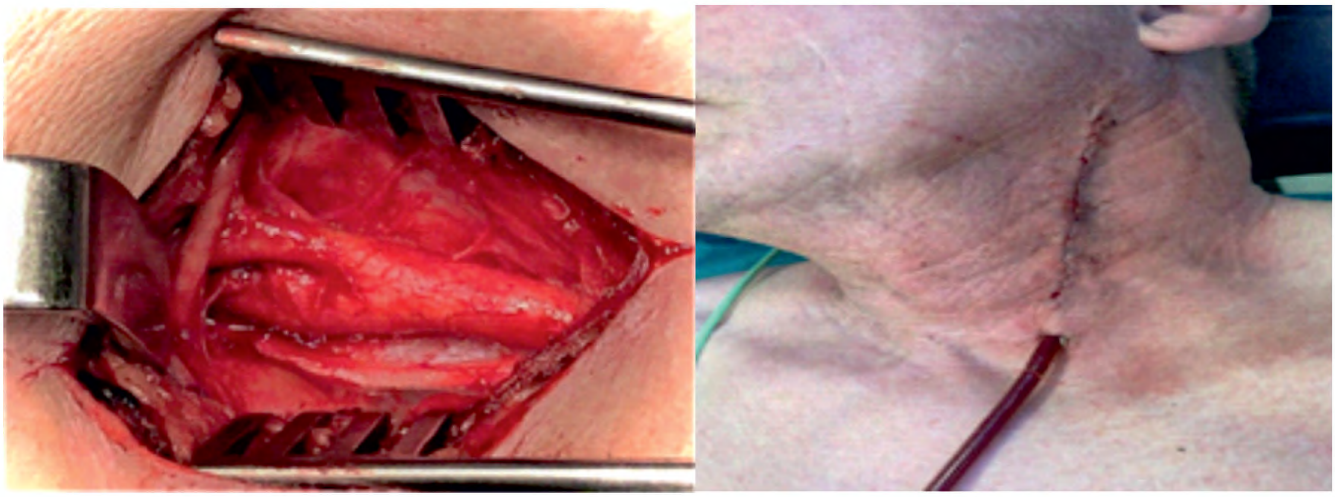


Рисунок 2. «Классический» доступ бифуркации общей сонной артерии справа: А – выделение каротидной бифуркации по передней поверхности внутренней яремной вены с ее латеральным отведением; Б – дренирование послеоперационной раны через контрапертуру
Figure 2. The “classical” access to the bifurcation of the common carotid artery on the right: A – isolation of carotid bifurcation along the anterior surface of the internal jugular vein with its lateral abduction; Б – drainage of the postoperative wound through a contraperture

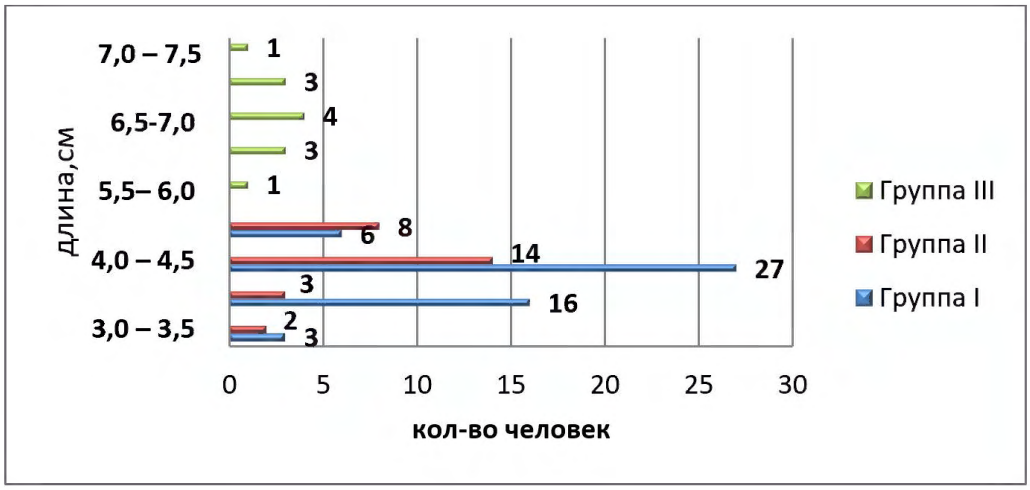


Рисунок 3. Длина кожного разреза
Figure 3. The length of the skin incision

 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-62-70

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of the patients included in the study

Показатели	Группа I, *n* = 52	Группа II, *n* = 27	Группа III, *n* = 12	*p*
Возраст, лет, *M (SD)*	66 (9)	67 (10)	68 (10)	$p_{I–II}$ = 0,96 $p_{II–III}$ = 0,69 $p_{I–III}$ = 0,625
Мужчины, абс. (%)	36 (69,2)	22 (81,5)	5 (41,7)	$p_{I–II}$ = 0,24 $p_{II–III}$ = 0,023* $p_{I–III}$ = 0,099
Женщины, абс. (%)	16 (30,8)	5 (18,5)	7 (58,3)	
Анамнез, отягощенный по сердечно-сосудистым заболеваниям, абс. (%)	8 (15,4)	3 (11,1)	3 (25,0)	0,540
Курение, абс. (%)	9 (17,3)	6 (22,2)	1 (8,3)	0,573
Постинфарктный кардиосклероз, абс. (%)	18 (34,6)	6 (22,2)	2 (16,7)	0,317
Предыдущий инсульт / ТИА, абс. (%)	10 (19,2)	5 (18,5)	0	0,255
ХОБЛ, абс. (%)	3 (5,8)	2 (7,4)	2 (16,7)	0,442
САД, мм рт. ст., *M (SD)*	137 (16)	145 (25)	134 (16)	0,236
ДАД, мм рт. ст., *Me [Q1–Q3]*	72 [66–80]	78 [70–90]	80 [80–82]	0,087
ФП, абс. (%)	1 (1,9)	1 (3,7)	2 (20,0)	$p_{I–II}$ = 1,0 $p_{II–III}$ = 0,172 $p_{I–III}$ = 0,065
Сахарный диабет, абс. (%)	11 (21,6)	1 (3,7)	6 (50,0)	$p_{I–II}$ = 0,049 $p_{II–III}$ = 0,002 $p_{I–III}$ = 0,07
Длительность ХСН, абс (%)				
Менее 5 лет, абс. (%)	4 (7,7)	4 (14,8)	7 (58,3)	$p_{I–II}$ = 0,436 $p_{II–III}$ = 0,011 $p_{I–III}$ <0,001
5 10 лет, абс. (%)	18 (34,6)	11 (40,7)	4 (33,3)	
Более 10 лет, абс. (%)	30 (57,7)	12 (44,4)	1 (8,3)	
*И*МТ, кг/м^2, *Me [Q1–Q3]*	25,7 [23,8–27,3]	27,9 [25,3–31,3]	23,5 [21,5–25,7]	$p_{I–II}$ = 0,005 $p_{II–III}$ = 0,002 $p_{I–III}$ = 0,037
ЛПНП, ммоль/л, *Me [Q1–Q3]*	3 [2–3]	2 [2–3]	3 [3–4]	0,135
Фракция выброса ЛЖ (%), *Me [Q1–Q3]*	58 [54–60]	51 [28–58]	43 [32–54]	$p_{I–II}$ = 0,005 $p_{II–III}$ = 0,973 $p_{I–III}$ = 0,007
СД в ЛА мм рт. ст., *Me [Q1–Q3]*	24 [16–35]	31 [28–46]	39 [30–50]	$p_{I–II}$ = 0,048 $p_{II–III}$ = 0,552 $p_{I–III}$ = 0,015

Примечание: *здесь и далее жирным шрифтом отмечены значимые различия между группами. ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМТ – индекс массы тела; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛЖ – левый желудочек, СД – систолическое давление; ЛА – легочная артерия.

Таблица 2. Сравнение параметров ультразвукового исследования сонных артерий

Table 2. Comparison of parameters of ultrasound examination of carotid arteries

Сторона обследования	Группа I, *n* = 52	Группа II, *n* = 27	Группа III, *n* = 12	*p*
Общая сонная артерия				
Справа (%), *M (SD)*	44 (23)	44 (16)	53 (14)	0,656
Слева (%), *M (SD)*	40 (22)	46 (19)	57 (11)	0,124
Каротидная бифуркация				
Справа (%), *Me [Q1–Q3]*	50 [40–55]	42 [38–60]	70 [70–70]	0,315
Слева (%), *Me [Q1–Q3]*	45 [35–52]	50 [32–65]	60 [60–60]	0,5
Внутренняя сонная артерия				
Справа (%), *Me [Q1–Q3]*	65 [50–74]	65 [45–70]	25 [25–36]	0,139
Слева (%), *M (SD)*	58 (22)	65 (19)	36 (20)	0,067

мально распределенные количественные показатели представлены средним значением (*M*) и стандартным отклонением (*SD*), при отсутствии нормального распределения – медианой (*Me*) и межквартильным диапазоном *[Q1–Q3]*. Сравнение нормально распределенных количественных показателей в двух независимых группах выполняли с помощью критерия Уэлча. При распределении, отличном от нормального, использовали критерий Манна – Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, проводили с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью

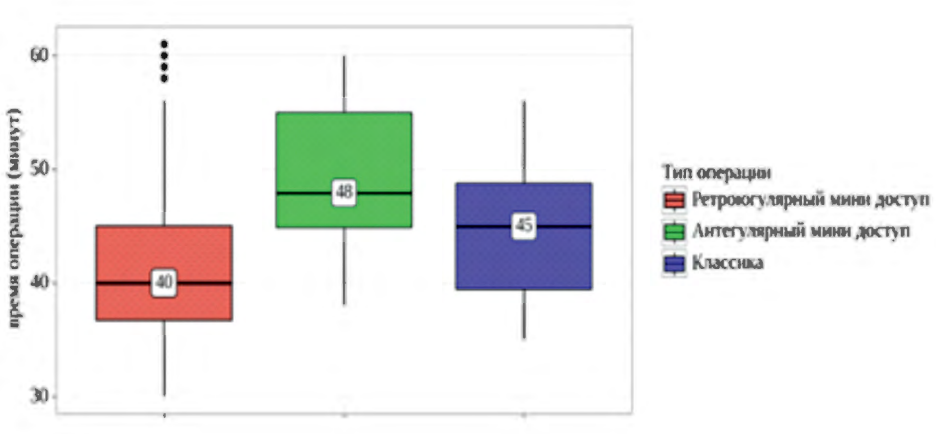


Рисунок 4. Длительность выполнения каротидной эндартерэктомии с учетом вида доступа
Figure 4. The duration of carotid endarterectomy accounting the type of access

критерия Данна с поправкой Холма. Категориальные данные указаны в виде абсолютных значений и процентных долей. Процентные доли сравнивали по критерию χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точному критерию Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Апостериорные сравнения выполняли с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Холма. Анализ достижения MACE проводили по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполняли при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В группе I мужчин было в 2 раза больше, чем женщин (см. табл. 1); у 21,6% пациентов был сахарный диабет. Обращает на себя внимание большая медиана индекса массы тела (ИМТ) (25,7 [23,8–27,3] и 23,5 [21,5–25,7] кг/м^2, $p = 0,037$) у пациентов группы I по сравнению с группой III. Доля лиц с длительностью хронической сердечной недостаточности (ХСН) более 10 лет в группе I превышала данный показатель в группе III (57,7 и 8,3%; $p < 0,001$). У пациентов группы I в сравнении с группой III медиана систолического давления (СД) в легочной артерии (ЛА) была меньше (24 [16–35] и 39 [30–50] мм рт. ст. соответственно, $p = 0,015$) Медиана фракции выброса ЛЖ регистрировалась в пределах референсных величин (58 [54–60] %), тогда как в группе III наблюдалось ее снижение (43 [32–54] %; $p = 0,007$).

В группе II по сравнению с группой III было больше мужчин ($p = 0,023$), а также лиц с длительностью ХСН более 10 лет ($p = 0,011$), с большей медианой ИМТ (27,9 [25,3–31,3] и 23,5 [21,5–25,7] кг/м^2, $p = 0,002$). Сахарный диабет диагностирован у 3,7% пациентов, тогда как в группе III – у каждого второго пациента ($p = 0,002$).

Проведен сравнительный анализ длительности операции в зависимости от вида доступа и длины разреза. Медиана длительности оперативного вмешательства у пациентов группы II на 8 мин превышала таковую у пациентов группы I (48 [45–55] и 40 [37–45] мин соответственно, $p < 0,001$), (рис. 4).

Наблюдение за пациентами в послеоперационном периоде выявило большую частоту неврологической симптоматики, оцениваемой врачом неврологом по наличию асимметрии лица, осиплости голоса, гипостезии шеи, при «классическом» доступе к каротидной бифуркации. Поражение кожных ветвей шейного сплетения (гипостезия кожи) реже наблюдалось у пациентов группы I, чем группы III (3,8 и 33,3% соответственно, $p = 0,01$), (табл. 3).

Оценка достижения конечных точек в зависимости от вида доступа продемонстрировала в группе I по сравнению с группой III меньшую частоту таких местных осложнений, как послеоперационная гематома в раннем послеоперационном периоде (7,7 и 41,7%; $\chi^2 = 16,466$; $p = 0,011$), отек шеи (11,5 и 33,3%; $\chi^2 = 16,466$; $p = 0,011$) (табл. 4, рис. 5 А, Б).

Оценка косметического эффекта по шкале POSAS проведена врачом и пациентом. Медианный балл по шкале POSAS составил 8 [7–10] баллов при оценке врачом, 7 [6–9] баллов – при оценке пациентом. Согласно оценке врача, толщина рубца по шкале POSAS пациентов группы II была больше в сравнении с пациентам групп I и III (2 [1–2] балла; 1 [1–1] балл, $p < 0,001$; 1 [1–2] балл соответственно, $p = 0,047$). Выраженность косметического дефекта в раннем послеоперационном периоде может быть обусловлена рассечением m.digastricus при удлинении разреза в случае антегулярного доступа для визуализации ВСА.

Следующим этапом работы была оценка достижения конечных точек пациентами после КЭЭ. MACE достигли 12,1% пациентов, из них у 2,1% пациентов был зарегистрирован смертельный исход. Причиной смерти с равной частотой явились ИМ и ОНМК. В структуре нефатальных сердечно-сосудистых событий ИМ регистрировали у 2,2%, приступ стенокардии напряжения – у 6,7%, ОНМК – у 1,1% пациентов. Вторичную конечную точку достигли 14,3% пациентов, из них у 3,3% пациентов отмечался тромбоз ВСА, у 11% – нарушение функции черепных нервов.

Межгрупповое сравнение риска MACE свидетельствовало о 4-кратном превышении частоты достижения MACE в группе III в сравнении с группой I (41,7 и 9,6%; $p = 0,012$) и о 11-кратном превышении в сравнении с группой II (41,7 и 3,7%; $p = 0,007$). При оперировании клас-

 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-62-70

Таблица 3. Структура послеоперационных неврологических осложнений у пациентов после каротидной эндартерэктомии в зависимости от вида доступа

Table 3. The structure of postoperative neurological complications in patients after carotid endarterectomy, depending on the type of access

Местные осложнения	Группа I, *n* = 52		Группа II, *n* = 27		Группа III, *n* = 12		*p**	χ^2
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Асимметрия лица	1	1,9	1	3,7	1	8,3	0,003 p_{I-III} = 0,010 p_{II-III} = 0,018	20,016
Осиплость голоса	1	1,9	1	3,7	1	8,3		
Гипостезия шеи	2	3,8	0	0	4	33,3		
Всего	4	7,7	2	7,4	6	50	< 0,001* p_{I-III} < 0,001 p_{II-III} = 0,005	16,365

Примечание: *сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности осуществлялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Холма.

Таблица 4. Частота локальных осложнений после каротидной эндартерэктомии

Table 4. The frequency of local complications after carotid endarterectomy

Показатели	Категории	Группы			χ^2	*p*
		Группа I, *n* = 52	Группа II, *n* = 27	Группа III, *n* = 12		
Локальные осложнения, абс. (%)	Нет	40 (76,9)	16 (59,3)	3 (25,0)	16,466	0,011
	Гематома	4 (7,7)	6 (22,2)	5 (41,7)		
	Серома	2 (3,8)	2 (7,4)	0 (0,0)		
	Отек шеи	6 (11,5)	3 (11,1)	4 (33,3)		

Рисунок 5. Послеоперационная рана на 4-е сутки после реконструктивной операции на сонной артерии справа: А – «классический» доступ с образованием подкожной гематомы, косметический изъян; Б – мини-продольный доступ с альтернативным дренированием через основную рану
Figure 5. Postoperative wound on the 4th day after reconstructive surgery on the right carotid artery: A – "classic" access with the formation of a subcutaneous hematoma, cosmetic defect; B – mini-longitudinal access with alternative drainage through the main wound

сическим способом риск MACE увеличивался 8,18 раза (HR = 8,181; 95% ДИ: 2,086–32,086; *p* = 0,003) по сравнению с антегулярным мини-доступом. Мужчины достигали MACE в 3,95 раза реже, чем женщины (HR = 0,253; 95% ДИ: 0,075–0,853; *p* = 0,027).

Вторичная конечная точка чаще регистрировалась у пациентов группы III по сравнению с группами I и II (50; 7,7; 7,4%, *p* < 0,001 и *p* = 0,005 соответственно). Построена модель однофакторной бинарной логистической регрессии для определения вероятности достижения вторичной конечной точки (послеоперационная нейропатия черепных нервов) в зависимости от длины разреза:

$$P = 1/(1 + e^{-z}),\ z = -5{,}858 + 0{,}817 \times X,$$

где *P* – вероятность достижения вторичной конечной точки, X – длина разреза.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (*p* = 0,004). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объ-

ясняет 17,1% наблюдаемой дисперсии вторичной точки. При увеличении длины разреза на 1 см вероятность достижения вторичной конечной точки повышается в 2,264 раза (ОШ = 2,264; 95% ДИ: 1,300–3,943). Площадь под ROC-кривой составила 0,694; 95% ДИ: 0,504–0,884. Пороговая вероятность (cut-off) по критерию Юдена равнялась 0,217; чувствительность и специфичность модели 50,0 и 92,5% соответственно.

Обсуждение

Проведенное исследование демонстрирует меньшую длительность и частоту послеоперационных поражений подкожных веток шейного сплетения в виде гипостезии шеи, гематом, отека шеи при комбинации малоинвазивного разреза с ретроюгулярным доступом к сонным артериям и альтернативным активным дренированием через основную рану, чем при «классическом» и мини-продольном антегулярном доступе к сонным артериям.

Необходимым условием успешной операции является правильное дренирование раны после КЭЭ с целью профилактики развития осложнений в области вмешательства. Такие осложнения, как напряженная гематома, могут привести к ревизии послеоперационной раны, что неизбежно вызовет повторную травматизацию тканей.

В настоящем исследовании установлено, что при оперировании классическим способом увеличивается риск достижения первичной и вторичной конечных точек, что обусловлено большей длительностью операции. При мини-продольном разрезе с ретроюгулярным доступом к сонной артерии ткани травмируются в меньшей степени. При протяженной бляшке ВСА при мини-продольном доступе можно применить технику «тоннельного» доступа к дистальным отделам ВСА, разработанную Н.Г. Хоревым. Данная методика заключается в сохранении целостности шилоподъязычной мышцы (а в ряде случаев и заднего брюшка двубрюшной мышцы) и отказе от мобилизации языкоглоточного нерва при антегулярном доступе. В результате сочетания этого доступа операционное поле выглядит как тоннель. Боковыми стенками тоннеля являются бранши ранорасширителя, верхней стенкой – шилоподъязычная и двубрюшная мышцы, языкоглоточный нерв и ветви лицевого нерва, нижней стенкой – участок оперируемой ВСА [9]. Сам мини-продольный доступ не исключает возможности расширения для более широкого контроля сонных артерий.

Недостатками любого доступа к сонным артериям является возможные проявления периферической нейропатии (изменение голоса, перекос лица, затруднение глотания, нарушение чувствительности и движений языка и др.), являющиеся следствием интраоперационного контакта с нервными структурами на шее. Частота возникновения таких осложнений, по данным различных авторов, колеблется от 2 до 23% [8, 9]. В проведенном исследовании частота осложнений после КЭЭ с использованием мини-доступа составила в группе I – 7,6%, в группе II – 7,4%.

Используемый нами мини-продольный ретроюгулярный доступ к сонным артериям, заключающийся в выделении латеральной стенки внутренней яремной вены с отведением последней медиально, позволяет уменьшить тракцию основных нервных стволов и необходимость перевязки лицевой вены при выделении сонных артерий, исключая возможность кровотечения несостоятельности лигатуры лицевой вены.

Ретроюгулярный мини-продольный доступ с активным дренированием через основную рану показал хорошие косметические результаты, согласно оценке врача и пациента по шкале POSAS.

Согласно сравнительным расчетам, применяемый нами альтернативный способ активного дренирования через основную рану лишен вышеописанных отрицательных качеств в силу следующих причин:

1. Отсутствует контрапертура при выведении единственной дренажной трубки. Использование рассасывающего шовного материала при зашивании раны и фиксации дренажа обеспечивает комфортное пребывание пациента в послеоперационном периоде за счет отсутствия дополнительных манипуляций для снятия швов и менее травматичное заживление раны.

2. Дополнительный отток жидкости из места удаления дренажной трубки ведет к профилактике напряженной гематомы и образования косметического дефекта в виде рубцовой ткани в отдаленном послеоперационном периоде.

3. При данном способе дренажная трубка лежит более физиологично вдоль раневой поверхности, не образуя перегибов и углов.

Установлено, что использованный нами мини-продольный ретроюгулрярный доступ к сонным артериям достоверно безопаснее, чем «классический», так как в группе пациентов с мини-продольным ретроюгулрярным доступом и активным дренированием через основную рану значимо реже встречаются послеоперационные осложнения в виде поражения черепных и шейных нервов, послеоперационной гематомы и отека шеи; не выявлено ни одного случая инсульта и ТИА.

Кроме этого, данный вид открытого хирургического вмешательства может быть применен в любом стационаре с минимальными затратами для выполнения в сравнении с робот-ассистированными технологиями, где необходимо дорогостоящее оборудование, расходный материал, а также специально подготовленный персонал.

Заключение

Таким образом, комбинация малоинвазивного разреза и ретроюгулярного доступа с активным дренированием через основную рану, примененная в данном исследовании, позволила сократить время операции ($p < 0,001$), что играет важную роль при оперативном лечении тяжелых коморбидных пациентов. В группе I в раннем послеоперационном периоде наблюдалось меньше таких осложнений, как послеоперационная гематома ($p = 0,011$), отек шеи, косметический изъян, нейропатия черепных нервов, что способствовало быстрой реабилитации и сокращению дней пребывания пациента в стационаре. Классический способ операции КЭЭ сопряжен с увеличением риска MACE в позднем послеоперационном периоде в 8,18 раза ($p = 0,003$).

Разработанная модель позволяет прогнозировать развитие послеоперационной нейропатии черепных нервов по выполненной длине разреза ($p = 0,004$).

Литература / References

1. Гавриленко А.В., Куклин А.В., Аль-Юсеф Н.Н., Магомедова Г.Ф., Ван Сяочэнь, Ли Жуй. Преимущества мини-доступа при каротидной эндартерэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;3:48–55. https://doi.org/10.17116/hirurgia202003148
Gavrilenko A.V., Kuklin A.V., Al'-Yusef N.N., Magomedova G.F., Van Syaochen', Li Zhui. Advantages of minimally invasive approach for carotid endarterectomy. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;(3):48–55. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/hirurgia202003148
2. Игнатьев И.М., Бредихин Р.А., Заночкин А.В. Мини-доступ в хирургическом лечении атеросклероза сонных артерий. *Казанский медицинский журнал*. 2008;89(6):800–804.
Ignat'ev I.M., Bredikhin R.A., Zanochkin A.V. Mini-access in surgical treatment of atherosclerosis of the carotid arteries. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2008;89(6):800–804. (In Russ.)
3. Ревишвили А.Ш., Чупин А.В. (ред.) Сосудистая хирургия в России: прошлое, настоящее, будущее (к 90-летию со дня рождения академика РАН А.В. Покровского). Под ред. А.Ш. Ревишвили, А.В. Чупина. М.: Фабрика Офсетной Печати, 2020:242.
Revishvili A.Sh., Chupin A.V. (eds.). Sosudistaya khirurgiya v Rossii: proshloe, nastoyashchee, budushchee. M.: «Fabrika Ofsetnoi Pechati», 2021: 242. (In Russ.).
4. Покровский А.В., Головюк А.Л. Состояние сосудистой хирургии в Российской Федерации в 2018 году. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(S2):1–40. ISSN 1027–6661.
Pokrovskiy A.V., Golovyuk A.L. The state of vascular surgery in the Russian Federation in 2018. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019;25(S2):1–40. (In Russ.) ISSN 1027–6661.
5. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Чугунова С.А. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного регистра 2009–2014 гг.). *Consilium Medicum*. 2016;18(9):8–11. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.9.8-11
Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Chugunova S.A. Analysis of epidemiological indicators of recurrent stroke in regions of Russian Federation (On the basis of territorial and population registry 2009–2014). *Consilium Medicum*. 2016;18(9):8–11.(In Russ.). https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.9.8-11
6. Покровский А.В. «Классическая» каротидная эндартерэктомия: электронный ресурс. Институт хирургии им. А.В. Вишневского, РАН, Москва, Россия. URL: http://www.angiolsurgery.org/library/practical_medicine/publications/_archive/carotid_endarterectomy (Дата обращения 12.02.2025).
7. Bijur P.E., Latimer C.T., Gallagher E.J. Validation of a verbally administered numerical rating scale of acute pain for use in the emergency department. *Acad. Emerg. Med*. 2003;10(4):390–392. https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2003.tb01355
8. Draaijers L.J., Tempelman F.R.H., Botman Y.A.M., Tuinebreijer W.E., Middelkoop E., Kreis R.W. et al. The patient and observer scar assessment scale: A reliable and feasible tool for scar evaluation. *Plast. Reconstr. Surg*. 2004;113(7):1960–1965. discussion 1966–1967. https://doi.org/10.1097/01.prs.0000122207.28773.56
9. Шойхет Я.Н., Хорев Н.Г., Куликов В.П. Хирургическое лечение патологической извитости внутренней сонной артерии. Барнаул: Азбука; 2002:120.
Shoikhet Ya.N., Khorev N.G., Kulikov V.P. Khirurgicheskoe lechenie patologicheskoi izvitosti vnutrennei sonnoi arterii. M.: Barnaul: Azbuka; 2002. (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Закиржанов Н.Р., Валиахметов Р.В. – концепция и дизайн исследования.
Валиахметов Р.В. – сбор и обработка материала.
Валиахметов Р.В., Хазова Е.В. – статистическая обработка.
Закиржанов Н.Р., Валиахметов Р.В., Хазова Е.В. – написание текста.
Хазова Е.В., Закиржанов Н.Р. – редактирование.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Zakirzhanov N.R., Valiakhmetov R.V. – study concept and design.
ValiakhmetoV.In. – material collection and processing.
Valiakhmetov R.V., Khazova E. V. – statistical processing.
Zakirzhanov N.R., Valiakhmetov R.V., Khazova E.V. – writing the text.
E.V. Khazova, N.R. Zakirzhanov – editing.

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

Сведения об авторах

Закиржанов Наиль Ринатович, канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7 им. М.Н. Садыкова»; старший преподаватель, кафедра хирургических болезней постдипломного образования (внешний совместитель), ИФМИБ КФУ, Казань, Россия, http://orcid.org/0000-0003-4633-9790.

E-mail: znr85@mail.ru.

Валиахметов Ренат Владимирович, врач-ординатор сердечно-сосудистый хирург, ИФМИБ КФУ; Казань, Россия, http://orcid.org/0000-0001-9984-9677.

E-mail: renat.valiakhmetov.99@bk.ru.

Хазова Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого, КГМУ Минздрава России, Казань, Россия; научный сотрудник, УНИЛ «Новые профессиональные компетенции по здоровьесбережению», ИФМИБ КФУ, Казань, Россия, http://orcid.org/0000-0001-8050-2892.

E-mail: hazova_elena@mail.ru.

✉ **Валиахметов Ренат Владимирович**,

e-mail: renat.valiakhmetov.99@bk.ru.

Поступила 27.02.2025;
рецензия получена 21.04.2025;
принята к публикации 24.04.2025.

Information about the authors

Dr. Nail R. Zakirzhanov, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, SAHI City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov; Senior Lecturer, Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education (external part-time), Kazan Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan, Russia, http://orcid.org/0000-0003-4633-9790.

E-mail: znr85@mail.ru.

Renat V. Valiakhmetov, Medical Resident, Cardiovascular Surgeon, Kazan Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan, Russia, http://orcid.org/0000-0001-9984-9677.

E-mail: renat.valiakhmetov.99@bk.ru.

Elena V. Khazova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases named after Professor S.S. Zimnitsky, KSMU, Kazan, Russia; Research Scientist, SSIL “New Professional Competencies in Health Care”, Kazan Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan, Russia, http://orcid.org/0000-0001-8050-2892.

E-mail: hazova_elena@mail.ru.

✉ **Renat V. Valiakhmetov**, e-mail: renat.valiakhmetov.99@bk.ru.

Received 03.10.2024;
review received 06.02.2025;
accepted for publication 12.02.2025.

(cc) BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-71-82
УДК 616.12-089-07:64.011.11|431|

Динамика качества жизни у пациентов кардиохирургического профиля в течение первого года после операций на открытом сердце: результаты одноцентрового наблюдательного исследования

И.Ш. Асадуллин, М.С. Каменских, Т.П. Никитина, Т.И. Ионова, А.А. Филиппов, С.М. Ефремов, Д.В. Шматов

Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет (СПбГУ), 190103, Российская Федерация, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, 154

Аннотация

Улучшение качества жизни, устранение нарушений физического, эмоционального и психического функционирования являются ключевыми задачами лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и приобретенными пороками сердца (ППС). Данные о сроках, динамике и особенностях улучшения разных аспектов качества жизни после операций на открытом сердце у данных групп больных в настоящее время изучены недостаточно. Кроме того, не установлена взаимосвязь между клинико-инструментальными пред- и послеоперационными данными и динамикой изменения качества жизни.

Цель исследования: изучение динамики качества жизни и степени удовлетворенности результатами лечения у больных ИБС и ППС в течение 12 мес. после выполнения операции на открытом сердце.

Материал и методы. В исследование включены пациенты с ИБС и ППС в возрасте старше 18 лет, которым было показано выполнение планового хирургического лечения. Всем пациентам перед операцией проводилось стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование в рамках протокола кардиохирургического лечения, дополненное определением уровня В-натрийуретического пептида (НУП) до операции и в день выписки из стационара. В течение 12 мес. после выписки из стационара выполнялось контрольное эхокардиографическое исследование. Для оценки качества жизни пациенты заполняли опросник RAND SF-36 и специальный инструмент – Сиэтлский опросник качества жизни SAQ до операции, через 3, 6 и 12 мес. после выписки. Удовлетворенность лечением оценивали через 3, 6 и 12 мес. после операции. Анализ изменений качества жизни после операции проводили с использованием «обобщенных оценочных уравнений (GEE)». В качестве независимых переменных рассматривали время после операции, пол, возраст, населенность пункта проживания, длительность заболевания, уровень НУП до операции и динамику фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) за 12 мес. после операции.

Результаты. В исследование были включены 189 (63,9%) больных ИБС и 107 (36,1%) больных с ППС (медиана возраста 65 лет, мужчины – 68%), которым были выполнены операции на открытом сердце в период с ноября 2022 по январь 2024 гг. Медиана уровня НУП до операции составила 243 пг/мл в группе пациентов с ИБС и 812 пг/мл – в группе с ППС. У подавляющего большинства пациентов сократительная способность (ФВ) ЛЖ через 12 мес. увеличилась (ИБС, *n* = 49 (25,9%), ППС, *n* = 24 (22,4%)) или осталась без изменения (ИБС, *n* = 139 (73,5%), ППС, *n* = 82 (76,6%)). Через 12 мес. после операции улучшение самочувствия отметили 87% больных ИБС и 90% больных ППС. Удовлетворены степенью устранения симптомов заболевания 98% больных ИБС и 96% больных ППС. Положительная динамика общих аспектов качества жизни была менее выражена в обеих группах у мужчин и у пациентов младше 55 лет; у больных ИБС – в раннем послеоперационном периоде при отсутствии значимого увеличения ФВ ЛЖ через 12 мес. после операции, а также при дооперационном уровне НУП > 1200 пг/мл.

Заключение. Качество жизни как пациентов с ИБС, так и с ППС значимо улучшается в течение 3 мес. после операции на открытом сердце, с дальнейшей устойчивой положительной динамикой через 6 и 12 мес. Подавляющее большинство пациентов удовлетворены результатами хирургического лечения. Социодемографические факторы (возраст, пол, населенность пункта проживания), а также клинические факторы (длительность заболевания, исходный уровень НУП, динамика ФВ ЛЖ) ассоциированы с динамикой разных аспектов качества жизни в течение 12 мес. после операции на открытом сердце.

Никитина Татьяна Павловна, e-mail: tnikitina_74@mail.ru.

Ключевые слова: качество жизни; удовлетворенность лечением; ишемическая болезнь сердца; приобретенные пороки сердца; операции на открытом сердце; опросник SAQ; опросник SF-36.

Финансирование: работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций

Соответствие принципам этики: Протокол проспективного когортного исследования «Качество жизни у пациентов кардиохирургического профиля в разные сроки после операций на открытом сердце» был одобрен комитетом по биомедицинской этике Клиники (выписка из протокола № 04/23 от 20.04.2023 г.).

Для цитирования: Асадуллин И.Ш., Каменских М.С., Никитина Т.П., Ионова Т.И., Филиппов А.А., Ефремов С.М., Шматов Д.В. Динамика качества жизни у пациентов кардиохирургического профиля в течение первого года после операций на открытом сердце: результаты одноцентрового наблюдательного исследования. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(2):71–82. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-71-82

Quality of life dynamics in cardiac surgery patients during the first year after open heart surgery: results of single center observational study

Ilshat S. Asadullin, Maksim S. Kamenskikh, Tatiana P. Nikitina, Tatyana I. Ionova, Alexey A. Filippov, Sergey M. Efremov, Dmitry V. Shmatov

Saint Petersburg State University Hospital, 154, Fontanka River Emb., Saint Petersburg, 190103, Russian Federation

Summary

Rationale. Improving the quality of life (QoL) as well as restoration of physical, emotional and mental functioning is the key goals of treatment in patients with coronary heart disease (CAD) and acquired heart defects (AHD). Data on terms, dynamics and features of improving various aspects of QoL after open heart surgery in these groups of patients are currently limited. In addition, the relationship between clinical and instrumental pre- and postoperative data and the dynamics of changes in quality of life has not been established.

Aim. To study the dynamics of QoL and the degree of satisfaction with the results of treatment in patients with CAD and AHD during 12 months after open heart surgery.

Material and Methods. Adult patients with CAD and AHD requiring surgical treatment were enrolled in the study. Before surgery, all the patients underwent a standard clinical, laboratory and instrumental examination as part of the cardiac surgical treatment protocol, supplemented by determining the level of B-natriuretic peptide (NP) before surgery and on the day of discharge from the hospital. Within 12 months after discharge from the hospital, a control echocardiographic study was performed. To assess QoL, patients filled in the RAND SF-36 and SAQ questionnaires before surgery, at 3, 6 and 12 months after discharge. Treatment satisfaction was assessed 3, 6 and 12 months after surgery. The analysis of changes in QoL after surgery was carried out using Generalized estimating equations; the time after surgery, gender, age, population of the place of residence, duration of the disease, the level of NP before surgery and the dynamics of LVEF 12 months after surgery were considered as independent variables.

Results. Totally, 189 (63.9%) patients with CAD and 107 (36.1%) patients with AHD (median age 65 years, men – 68%), who underwent open heart surgery from November 2022 to January 2024 were enrolled. The median pre-surgery NP level was 243 pg/mL in the CAD group and 812 pg/mL in the AHD group. In the vast majority of patients, the LV EF increased after 12 months (CAD, *n* = 49 [25.9%], AHD, *n* = 24 [22.4%]) or remained unchanged (CAD, *n* = 139 [73.5%], AHD, *n* = 82 [76.6%]). At 12 months after surgery, 87% of patients with CAD and 90% of patients with AHD reported an improvement in well-being; 98% of patients with CAD and 96% of patients with AHD are satisfied with the degree of elimination of symptoms of the disease. The positive dynamics of general aspects of QoL was less pronounced in both groups in men and in patients younger than 55 years; in patients with CAD – in the early postoperative period if they had no significant increase in LV EF 12 months after surgery, as well as if they had preoperative level of NP > 1200 pg/ml.

Conclusion. Significant QoL improvement in both CAD and AHD patients was observed already in 3 months after open heart surgery, with further sustained positive dynamics at 6 and 12 months. The vast majority of patients were satisfied with heart surgery. Sociodemographic factors – age, gender, population of the place of residence, as well as clinical factors – duration of the disease, baseline level of NP, dynamics of LVEF is associated with QoL changes during the first year after surgery.

Keywords: quality of life; treatment satisfaction; coronary artery disease; acquired heart defects; open heart surgery; SAQ questionnaire; SF-36 questionnaire.

Funding the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.

Compliance with ethical standards: The protocol of the prospective cohort study “Quality of life in cardiac surgery patients at different periods after open heart surgery” was approved by the Clinic’s Biomedical Ethics Committee (protocol No. 04/23 dated 04/20/2023).

For citation: Asadullin I.S., Kamenskikh M.S., Nikitina T.P., Ionova T.I., Filippov A.A., Efremov S.M., Shmatov D.V. Quality of life dynamics in cardiac surgery patients during the first year after open heart surgery: results of single center observational study. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(2):71–82. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-71-82

Введение

В настоящее время благодаря своевременным и высокотехнологичным операциям на открытом сердце наблюдается значительный прогресс в лечении пациентов с тяжелой, быстро прогрессирующей и резистентной к медикаментозной терапии ишемической болезнью сердца (ИБС) и пациентов с приобретенными пороками сердца (ППС)[1] [1, 2]. Учитывая, что у этих пациентов имеются значительные нарушения физического, психического и социального функционирования, одной из главных целей хирургического лечения является улучшение и, по возможности, восстановление их качества жизни [2, 3]. В этой связи качество жизни пациента после операции и степень его удовлетворенности результатами лечения являются ключевыми критериями эффективности хирургического лечения. Помимо этого, информация о степени восстановления физических функций, психологического состояния и социального функционирования пациентов в послеоперационном периоде может быть ориентиром при проведении реабилитации и профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Данные о сроках и особенностях улучшения разных аспектов качества жизни после операций на открытом сердце у больных ИБС и ППС изучены недостаточно. В частности, не определены однозначные критерии значимого улучшения качества жизни пациентов в отдаленном послеоперационном периоде, не описаны возможные изменения и колебания качества жизни на различных сроках отдаленного периода после выполнения кардиохирургических вмешательств разных типов, не установлена взаимосвязь между динамикой клинико-инструментальных послеоперационных данных и динамикой изменения качества жизни.

Цель исследования: изучение динамики качества жизни и степени удовлетворенности результатами лечения у больных ИБС и ППС в течение 12 мес. после выполнения операции на открытом сердце.

Материал и методы

Исследование проведено на базе отделения кардиохирургии Клиники высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова СПбГУ с ноября 2022 по июнь 2024 гг. Протокол проспективного когортного исследования «Качество жизни у пациентов кардиохирургического профиля в разные сроки после операций на открытом сердце» был одобрен комитетом по биомедицинской этике Клиники (выписка из протокола № 04/23 от 20.04.2023 г.). В исследование включали всех пациентов с ИБС и ППС в возрасте 18 лет и старше, которым проводили плановые операции на открытом сердце по поводу указанных выше патологий во временном интервале исследования. В исследование не вошли пациенты, которые не могли заполнить опросники из-за общего тяжелого состояния до операции или когнитивных нарушений, а также те, кто отказался от участия в исследовании.

Все пациенты подписали информированное согласие. Перед операцией всем участникам проводилось стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование в рамках протокола кардиохирургического лечения, а также дополнительное лабораторное определение уровня В-натрийуретического пептида (НУП) до операции и в день выписки из стационара. В течение 12 мес. после выписки из стационара выполнялось контрольное эхокардиографическое исследование с анализом динамики изменения сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) – измерение фракции выброса по Simpson (ФВ ЛЖ).

Для оценки качества жизни пациенты заполняли общий опросник RAND SF-36 [4] и специальный инструмент – Сиэтлский опросник качества жизни SAQ [5]. До операции опросники заполнялись на бумажных носителях, через 3, 6 и 12 мес. после выписки – дистанционно в формате телефонного опроса вместе с анкетой удовлетворенности лечением, разработанной на основе опросника оценки удовлетворенности лечением TSQM [6].

В анализ не включали пациентов, у которых не было возможности оценить клинические данные в отдаленном послеоперационном периоде (отсутствовали результаты контрольной эхокардиографии и данные контрольного осмотра кардиолога по месту жительства), а также пациентов с летальными исходами и тех, у которых после выписки ни разу не были заполнены опросники в рамках дистанционного мониторинга.

Для представления непрерывных переменных рассчитывали медиану, нижний и верхний квартили (Q1; Q3); для категориальных переменных – частоту встречаемости признака (%). Анализ изменений качества жизни в течение 12 мес. после операции проводили с использованием метода «обобщенных оценочных уравнений» (generalized estimating equations, GEE). Метод GEE является расширением обобщенной линейной модели. Данный метод позволяет анализировать повторные измерения при наличии неполных данных на основе построения регрессионных моделей для зависимой переменной с учетом особенностей внутригрупповых корреляций, по-

[1] Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(8):151–226. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-151-226

 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-71-82

лучать менее смещенные параметры регрессии по сравнению с обычной регрессией; он может быть использован при распределении данных, отличном от нормального [7]. Метод GEE предоставляет возможность не исключать из анализа пациентов, у которых заполнены опросники качества жизни не на всех сроках наблюдения.

В качестве независимых переменных рассматривали факторы, которые могут оказывать влияние на качество жизни больных: время после операции (3, 6 и 12 мес. после операции по сравнению с предоперационным периодом), пол, возраст (< 55 лет, 55–64 года, ≥ 65 лет), длительность заболевания (≤ 12 мес., >12 мес.), населенность пункта проживания (< 100 тыс., ≥ 100 тыс.), уровень НУП до операции (< 1200 пг/мл, ≥ 1200 пг/мл), динамика ФВ ЛЖ через 12 мес. после операции (увеличение, без увеличения). Для пациентов с ППС дополнительно определяли наличие или отсутствие сочетанной патологии с ИБС. Анализировали значимые смешанные модели, включающие в себя главные факторы и их взаимодействие с фактором «время после операции». Пороговый уровень значимости p при проверке статистических гипотез составлял 0,05. Статистический анализ выполнен в программном пакете IBM SPSS 23.0.

Результаты

В исследование включены 374 пациента с ИБС и ППС, поступившие для проведения плановой операции на открытом сердце, в том числе с декомпенсированными пороками сердца, сопутствующей патологией, низкой ФВ ЛЖ. Доля пациентов, которые в силу тяжелого состояния или когнитивных проблем не могли участвовать в исследовании или отказались от участия в нем, составила менее 2%. Анализ данных проведен у 296 пациентов: 189 (63,9%) пациентов с ИБС и 107 (36,1%) пациентов с ППС (48 пациентов, 44,9% – с изолированной ППС, 59 пациентов, 55,1% – с ППС в сочетании с ИБС). Из общего числа пациентов 78 человек (20,9%) не были включены в анализ из-за отсутствия клинических данных и заполненных опросников на этапе наблюдения, а также из-за летальных исходов. В таблице 1 представлена характеристика пациентов обеих групп.

Медиана уровня НУП до операции составила 243 пг/мл в группе пациентов с ИБС и 812 пг/мл – в группе с ППС.

У подавляющего большинства пациентов ФВ ЛЖ через 12 мес. увеличилась (ИБС, n = 49 (25,9%), ППС, n = 24 (22,4%)) или осталась без изменения (ИБС, n = 139 (73,5%), ППС, n = 82 (76,6%)), ухудшилась – у одного пациента с ИБС и у одного пациента с ППС. Из анализа не исключали пациентов с неблагоприятными исходами по качеству жизни и клиническим данным. Два пациента с ухудшением ФВ ЛЖ, а также один пациент с ишемическим инсультом через 3 мес. после операции (благополучно разрешился) также не были исключены из анализа.

Анализ данных качества жизни проводили отдельно у пациентов с ИБС и в группе с ППС. Сравнение результатов в группах не входило в задачи исследования.

На рисунках 1 и 2 представлены изменения показателей качества жизни у больных ИБС и ППС соответственно, по данным опросников SF-36 и SAQ.

Значимое улучшение качества жизни через 3 мес. после операции установлено как у пациентов с ИБС, так и с ППС – показатели качества жизни по всем шкалам опросника SF-36 (p = 0,001 – для физического функционирования, p = 0,005 – для жизнеспособности, для остальных шкал p < 0,001), а также доменам и суммарному баллу опросника SAQ (p < 0,001) существенно выше, чем до операции. Через 6 и 12 мес. после операции наблюдали стабилизацию показателей или их улучшение. Положительные изменения качества жизни у пациентов обеих групп были в большей степени выражены для ролевого физического и ролевого эмоционального функционирования, а также восприятия болезни. После операции показатели по данным аспектам увеличились более чем в 2 раза.

Характеристика факторов, ассоциированных с показателями качества жизни в течение 12 мес. после операции у больных ИБС и ППС, представлена в таблицах 2 (по опроснику SF-36) и 3 (по опроснику SAQ). Для всех шкал указанных опросников значимым фактором, который в большей степени влияет на их изменение, является «время после операции» (p < 0,001). К другим факторам, значимо ассоциированным с разными аспектами качества жизни, относятся социодемографические (возраст, пол, населенность пункта проживания), а также клинические (длительность заболевания, исходный уровень НУП, динамика ФВ ЛЖ) факторы. У больных ИБС общее здоровье и жизнеспособность значимо улучшаются во всех возрастных группах, но на всех сроках они ниже у пациентов старше 65 лет. Психическое здоровье значимо улучшается как у мужчин, так и у женщин, но на всех сроках оно ниже у женщин. Показатели физического, ролевого эмоционального функционирования и боли, а также показатели ограничений физических нагрузок значимо улучшаются у пациентов из крупных и малонаселенных пунктов, но на всех сроках у последних они ниже. Жизнеспособность и ролевое эмоциональное функционирование значимо улучшаются как у больных со стажем заболевания более 12 мес., так и у больных со стажем заболевания менее 12 мес., но в первой группе они на всех сроках ниже. У больных ППС общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование и психическое здоровье, показатели ограничений физических нагрузок, удовлетворенности лечением и суммарный балл SAQ значимо улучшаются как у мужчин, так и у женщин, но они ниже на всех сроках у женщин. Ролевое эмоциональное функционирование и суммарный балл SAQ значимо улучшаются во всех возрастных группах, но они ниже на всех сроках у пациентов старше 55 лет.

Для некоторых аспектов качества жизни указанные факторы были ассоциированы с их различной динамикой в течение 12 мес. после операции (см. табл. 2, 3). При ИБС улучшение качества жизни по всем шкалам SF-36, кроме общего и психического здоровья менее выражено у пациентов младше 55 лет; улучшение физического функционирования, жизнеспособности и психического здоровья – у мужчин; улучшение ролевого физического функционирования и социального функционирования – у больных из малонаселенных пунктов проживания, а улучшение по шкалам жизнеспособности – у пациентов из крупных населенных пунктов. Также положительная динамика по шкалам физического функционирования и жизнеспособности менее выражена у больных с предоперационным уровнем НУП > 1200 пг/мл, по шкалам ролевого физического функционирования и жизнеспособности – у больных, у которых после операции не увеличивалась ФВ ЛЖ. При ППС улучшение физического,

Таблица 1. Общая характеристика больных ишемической болезнью сердца и приобретенными пороками сердца
Table 1. General characteristics of patients with coronary artery disease and acquired heart defects

Параметр	ИБС	ППС
Мужчины, *n* (%) Женщины, *n* (%)	133 (70,4) 56 (29,6)	68 (63,6) 39 (36,4)
Возраст, лет Медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)	65 (60; 71)	64 (56; 69)
Длительность заболевания, мес. Медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)	24 (8; 96)	48 (12; 132)
Количество жителей в пункте проживания, *n* (%) – Менее 100 тыс. – Более 100 тыс.	 107 (56,6) 82 (43,4)	 55 (51,4) 52 (48,6)
Индекс массы тела, кг/м^2, *n* (%) – Меньше 30 – 30 и более	 127 (67,2) 62 (32,8)	 60 (56,1) 47 (43,9)
Курение, *n* (%) – Да – Нет	 61 (32,3) 128 (67,7)	 23 (21,5) 84 (78,5)
Коморбидность*, *n* (%) – Нет – Есть	 75 (39,7) 114 (60,3)	 49 (45,8) 58 (54,2)
ФВ ЛЖ до операции, % Медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)	42 (33; 64)	41 (15; 57)
ФВ ЛЖ после операции, % Медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)	64 (43;72)	59 (47;68)
Конечно-диастолический объем ЛЖ до операции, % Медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)	134 (87; 163)	134 (93; 187)
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности до операции (по классификации NYHA), *n* (%) – 1 – 2 – 3	 156 (82,5) 30 (15,9) 3 (1,6)	 79 (73,8) 21 (19,6) 7 (6,5)
Функциональный класс стенокардии до операции (по классификации NYHA), *n* (%) – 0 – 1 – 2 – 3	 1 (0,5) 7 (3,7) 96 (50,8) 85 (45,0)	 2 (1,9) 6 (5,6) 51 (47,7) 48 (44,8)

Примечание: * – учтено наличие у пациента хотя бы одной из перечисленных сопутствующих патологий: сахарный диабет, хронические неспецифические заболевания легких, заболевания опорно-двигательного аппарата, острые нарушения мозгового кровообращения, значимое (более 50%) поражение внутренних сонных артерий, хроническая болезнь почек.

ролевого физического функционирования, жизнеспособности и психического здоровья в меньшей степени выражены у пациентов младше 55 лет, улучшение физического функционирования и уменьшение боли – у мужчин.

Изменения некоторых аспектов качества жизни по специальному опроснику SAQ в течение 12 мес. после операции по сравнению с исходными показателями в разных группах больных ИБС и ППС представлены на рисунках 3–5.

Подавляющее большинство пациентов с ИБС и ППС удовлетворены полученными результатами в отношении таких аспектов, как улучшение самочувствия, устранение симптомов заболевания и общая удовлетворенность эффектом операции. Через 12 мес. после операции улучшение самочувствия отметили 87% больных ИБС и 90% больных ППС. Удовлетворены степенью устранения симптомов заболевания 98% больных ИБС и 96% больных ППС. Через год после операции почти все больные были удовлетворены результатами хирургического лечения (98% больных ИБС и 96% пациентов с ППС).

Обсуждение

Улучшение качества жизни пациентов в отдаленном послеоперационном периоде является ключевой задачей оперативного лечения как ИБС, так и ППС. В большинстве случаев субъективная оценка улучшения различных компонентов качества жизни коррелирует с данными контрольных клинических, инструментальных и лабораторных исследований: отмечается улучшение глобальной и локальной сократительной способности желудочков сердца и нормализация их размеров за счет обратного ремоделирования, уменьшается выраженность проявлений сердечной недостаточности и стенокардии напряжения, возрастает переносимость физических нагрузок [8–10]. Тем не менее, известные факторы риска неблагоприятных исходов и возникновения клинически значимых осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде не могут служить предикторами неудовлетворенности пациента своим качеством жизни после операции [11–13]. Охват изученных случаев динамики качества жизни после операции у данной группы пациентов составляет не более 28–29% случаев, как это указано в опубликованных клинических исследованиях [14].

Согласно результатам анализа динамики качества жизни, в нашей группе больных отмечалась значимая положительная динамика всех компонентов комплексной оценки по данным опросников SF-36 и SAQ уже через 3 мес. после операции как в группе оперативного лечения больных ИБС, так и в группе пациентов с ППС. Наибольшая динамика улучшения показателей качества жизни

 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-71-82

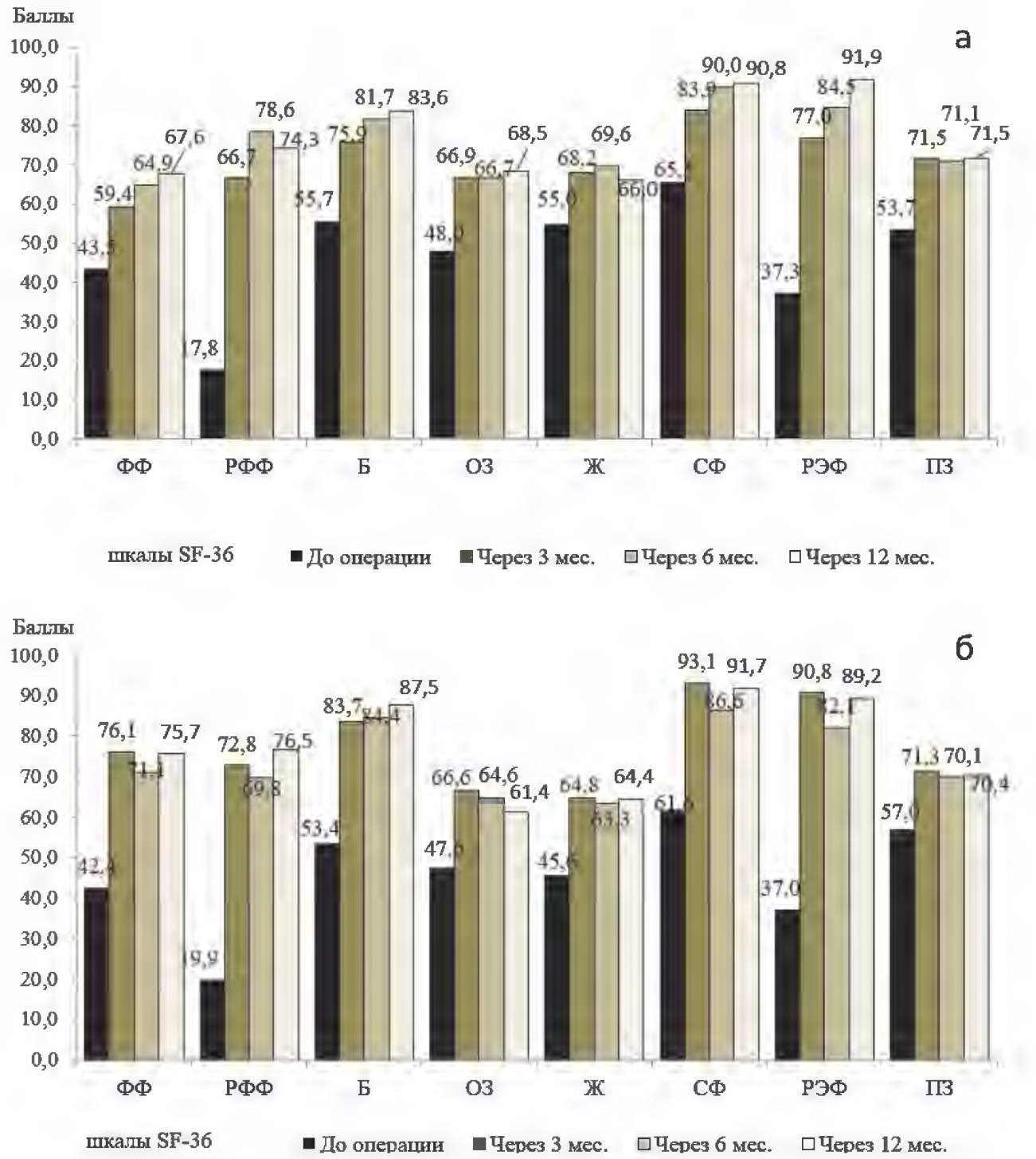
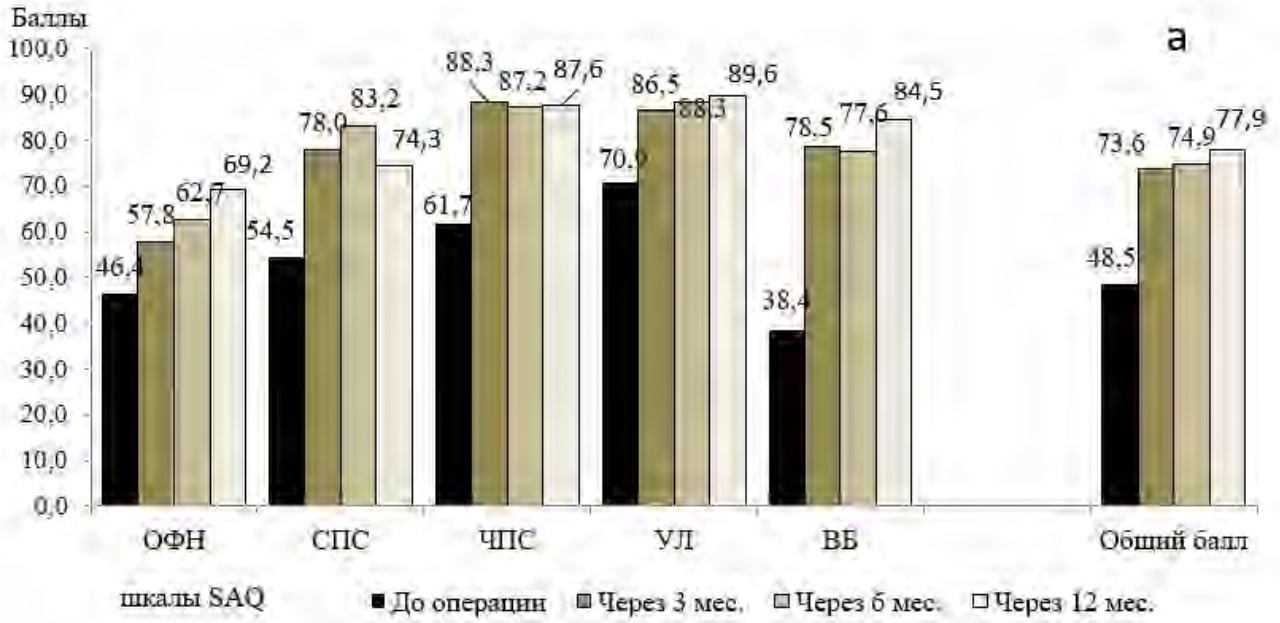


Рисунок 1. Скорректированные средние показатели по шкалам опросника SF-36 до, через 3, 6 и 12 мес. после операции у пациентов с ишемической болезнью сердца (а) и приобретенными пороками сердца (б)
Примечание: здесь и для табл. 2: шкалы опросника SF-36: ФФ – физическое функционирование, РФФ – ролевое физическое функционирование, Б – боль, ОЗ – общее здоровье, Ж – жизнеспособность, СФ – социальное функционирование, РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование, ПЗ – психическое здоровье; различия показателей до и после операции значимы – $p < 0{,}001$.
Figure 1. Adjusted QoL means by SF-36 scales before surgery and in 3, 6 and 12 months after surgery in patients with CAD (a) and acquired heart defects (б)
Note: here and for Table 2: Scales of the SF-36 questionnaire: PF – physical functioning, RPF – role physical functioning, B – bodily pain, GH – general health, V – vitality, SF – social functioning, REF – role emotional functioning, MH – mental health; differences between preoperative and postoperative parameters are significant – $p < 0.001$.

наблюдалась в доменах ролевого и эмоционального физического функционирования у пациентов обеих групп, что соответствует результатам исследования T. Kube и соавт., в котором для оценки качества жизни также использовался опросник SF-36 [15]. Мы полагаем, что наблюдаемая динамика обусловлена полным заживлением послеоперационной стернотомной раны со снятием ограничений по физической активности и возвращением к



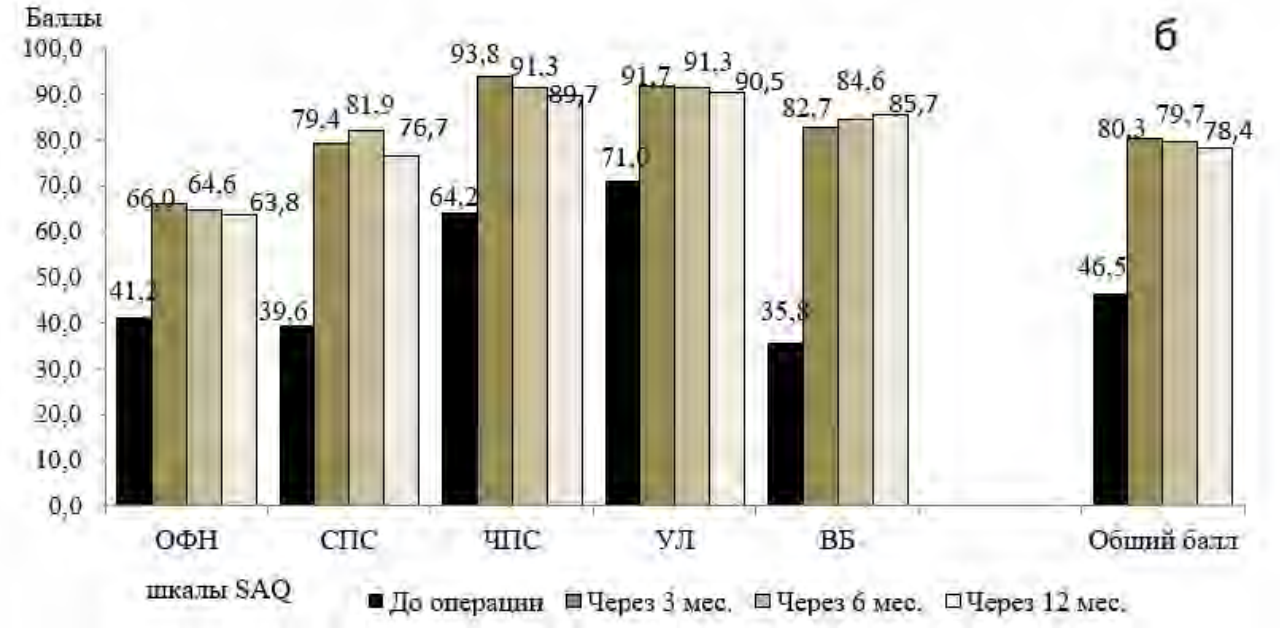


Рисунок 2. Скорректированные средние показатели по шкалам опросника SAQ до, через 3, 6 и 12 мес. после операции у пациентов с ишемической болезнью сердца (а) и приобретенными пороками сердца (б)
Примечание: здесь и для табл. 3, рис. 3: шкалы опросника SAQ: ОФН – ограничения физических нагрузок, СПС – стабильность приступов стенокардии, ЧПС – частота приступов стенокардии, УЛ – удовлетворенность лечением, ВБ – восприятие болезни; различия показателей до и после операции значимы – $p < 0{,}001$ для всех доменов и общего балла SAQ.
Figure 2. Adjusted QoL means by SAQ scales before surgery and in 3, 6 and 12 months after surgery in patients with CAD (a) and acquired heart defects (б)
Note: here and for Table 3, Fig. 3: PL – physical activity limitations, AS – angina stability, AF – angina frequency, TS – treatment satisfaction, DP – disease perception; differences between preoperative and postoperative scores are significant – $p < 0.001$ for all domains and total SAQ score.

привычному бытовому уровню нагрузок к третьему месяцу послеоперационного периода. В дальнейшем на сроках наблюдения 6 и 12 мес. наблюдается стабилизация всех показателей качества жизни в обеих группах больных и устойчивая положительная динамика. Изучение динамики показателей снятия ограничения физических нагрузок среди больных различных возрастных групп показало наилучшие результаты у больных ИБС моложе 55 лет: через 3 мес. после операции разница показателя с дооперационным периодом составила немногим более 10 единиц, а через 12 мес. – 28,3 единицы. Вероятно, данная динамика обусловлена относительно высокой

 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-71-82

Таблица 2. Результаты анализа обобщенных уравнений оценки для шкал опросника SF-36

Table 2. Results of generalized estimating equations for SF-36 scales

Шкала	ИБС				ППС			
	Фактор	χ^2 Вальда	*df*	*p*	Фактор	χ^2 Вальда	*df*	*p*
ФФ	Время после операции	39,754	3	< 0,001	Время после операции	88,964	3	< 0,001
	Время после операции*возраст	18,553	8	0,017	Время после операции*возраст	21,497	8	0,006
	Время после операции*уровень НУП	16,399	4	0,003	Время после операции*уровень НУП	14,162	4	0,007
	Время после операции*пол	9,722	4	0,045	Время после операции*пол	11,990	4	0,017
	Населенность пункта проживания	4,287	1	0,038	–	–	–	–
РФФ	Время после операции	67,217	3	< 0,001	Время после операции	69,932	3	< 0,001
	Время после операции*возраст	24,176	8	0,002	Время после операции*возраст	18,355	8	0,019
	Время после операции* населенность пункта проживания»	13,985	4	0,007	–	–	–	–
	Время после операции*динамика ФВ ЛЖ	10,637	4	0,031	–	–	–	–
Боль	Время после операции	115,467	3	< 0,001	Время после операции	97,849	3	< 0,001
	Время после операции*возраст	17,432	8	0,026	Время после операции*пол	10,053	4	0,040
	Населенность пункта проживания	5,970	1	0,015	–	–	–	< 0,001
ОЗ	Время после операции	154,122	3	< 0,001	Время после операции	64,145	3	< 0,001
	Возраст	6,413	2	0,040	Пол	6,844	1	0,009
Ж	Время после операции	20,862	3	< 0,001	Время после операции	86,327	3	< 0,001
	Время после операции*НУП	19,095	4	0,001	Время после операции*возраст	26,472	8	0,001
	Время после операции*возраст	12,768	6	0,047	Пол	9,379	1	0,002
	Время после операции* населенность пункта проживания	11,226	4	0,024	–	–	–	–
	Время после операции* динамика ФВ ЛЖ	10,688	4	0,030	–	–	–	–
	Время после операции*пол	9,757	4	0,045	–	–	–	–
	Возраст	11,210	2	0,004	–	–	–	–
	Длительность заболевания	4,174	1	0,041	–	–	–	–
СФ	Время после операции	154,118	3	< 0,001	Время после операции	131,374	3	< 0,001
	Время после операции*возраст	23,351	8	0,003	Пол	4,617	1	0,032
	Время после операции* населенность пункта проживания	12,103	4	0,017	–	–	–	–
РЭФ	Время после операции	102,614	3	< 0,001	Время после операции	71,742	3	< 0,001
	Время после операции*возраст	53,114	8	< 0,001	Возраст	13,865	2	0,001
	Длительность заболевания	6,490	1	0,011	–	–	–	–
	Населенность пункта проживания	6,035	1	0,014	–	–	–	–
ПЗ	Время после операции	102,135	3	< 0,001	Время после операции	64,322	3	< 0,001
	Время после операции*пол	11,655	3	0,009	Время после операции*возраст	24,118	8	0,002
	Пол	8,365	1	0,004	Пол	8,326	1	0,004

Примечание: здесь и для табл. 3 – НУП – натрийуретический пептид, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, *df* – число степеней свободы (degrees of freedom), *p* – уровень значимости, * – взаимодействие главного фактора с фактором «время после операции».

привычной физической активностью больных указанной возрастной группы, а также тем фактом, что возвращение к интенсивному физическому труду рекомендовано не ранее чем через 6 мес. после операции коронарного шунтирования. Схожая, но менее выраженная динамика увеличения толерантности к физическим нагрузкам наблюдалась и у пациентов старших возрастных групп, что соответствует результатам последних исследований [16].

У больных ППС, оперированных на открытом сердце, важным фактором динамики ключевых компонентов качества жизни являлся пол. Так, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование и психическое здоровье, а также показатели ограничений физических нагрузок и удовлетворенности лечением имели менее выраженную положительную динамику у женщин. Указанная закономерность также соответствует данным наиболее крупных исследований качества жизни у больных ППС [17], хотя существуют и альтернативные точки зрения. В частности, K. Al-Ebrahim и соавт. не наблюдали значимого различия в данных показателях между мужчинами и женщинами в рамках наблюдательного исследования, проведенного в группе из 59 пациентов [18]. На

Таблица 3. Результаты анализа обобщенных уравнений оценки для шкал опросника SAQ
Table 3. Results of generalized estimating equations for SAQ scales

Домены	ИБС				ППС			
	Фактор	χ^2 Вальда	*df*	*p*	Фактор	χ^2 Вальда	*df*	*p*
ОФН	Время после операции	137,634	3	< 0,001	Время после операции	120,684	3	< 0,001
	Время после операции*возраст	22,869	8	0,004	Время после операции* возраст	18,791	8	0,016
	Населенность пункта проживания	5,339	1	0,021	Пол	7,801	1	0,005
СПС	Время после операции	68,920	3	< 0,001	Время после операции	97,014	3	< 0,001
	Время после операции* динамика ФВ ЛЖ	16,551	4	0,002				
	Время после операции* длительность заболевания	11,964	4	0,018	–	–	–	–
	Время после операции* населенность пункта проживания	12,785	4	0,012	–	–	–	–
ЧПС	Время после операции	106,516	3	< 0,001	Время после операции	70,808	3	< 0,001
	Время после операции* населенность пункта проживания	11,659	4	0,020	–	–	–	–
УЛ	Время после операции	107,593	3	< 0,001	Время после операции	81,181	3	< 0,001
	–	–	–	–	Пол	4,098	1	0,043
ВБ	Время после операции	417,782	3	< 0,001	Время после операции	271,473	3	< 0,001
Суммарный балл SAQ	Время после операции	270,717	3	< 0,001	Время после операции	225,968	3	< 0,001
	Время после операции* населенность пункта проживания	12,513	4	0,014	Возраст	6,247	2	0,044
	–	–	–	–	Пол	4,099	1	0,043

Примечание: * – взаимодействие главного фактора с фактором «время после операции».

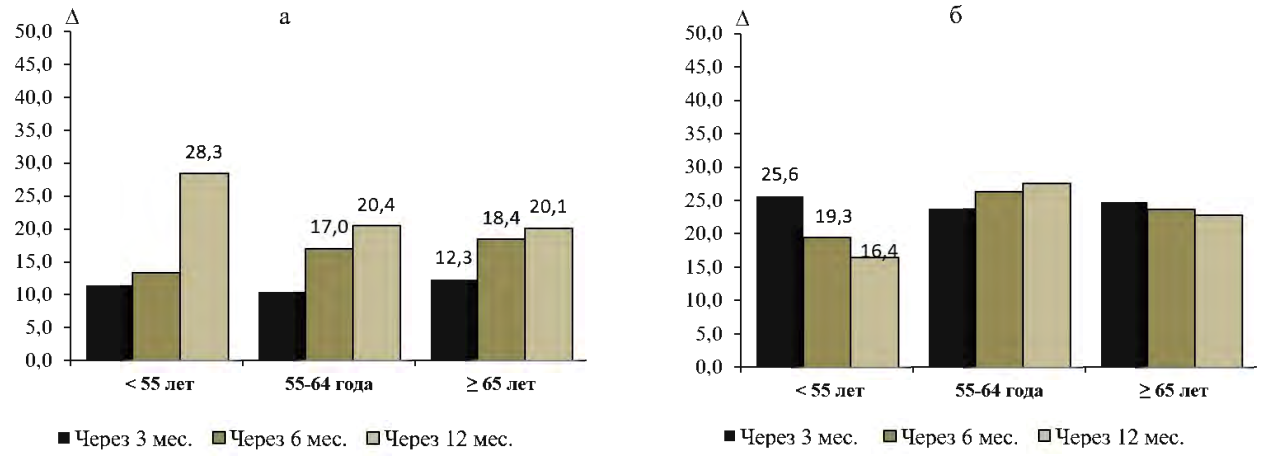


Рисунок 3. Изменения ограничений физических нагрузок у больных с ишемической болезнью сердца (а) и приобретенными пороками сердца (б) в течение 12 мес. после операции по сравнению с исходными показателями в зависимости от возраста; значения средних разниц показателей по сравнению с исходными представлены только для случаев при $p < 0,05$.
Figure 3. Changes in PL in patients with CAD (a) and acquired heart defects (б) during 12 months after surgery compared to baseline, with adjustment to age; mean differences from baseline are presented only for cases with $p < 0.05$.

наш взгляд, менее выраженная положительная динамика показателей у женщин обусловлена их более эмоциональным восприятием длительно развивающегося порока клапана сердца и тяжести операции на открытом сердце, а также постепенным, не всегда быстрым восстановлением толерантности к физическим нагрузкам, связанным с более продолжительным обратным ремоделированием миокарда после коррекции порока.

Кроме того, в ходе нашего исследования была подтверждена гипотеза о наличии взаимосвязи между исходными инструментальными и лабораторными показателями тяжести кардиальной патологии и ожидаемых показателей качества жизни после операции: положительная динамика физического, ролевого функционирования и жизнеспособности на всех сроках наблюдения была менее выражена у больных обеих групп с дооперационным уровнем НУП > 1200 пг/мл, отсутствием значимого увеличения ФВ ЛЖ в раннем послеоперационном периоде, а также с длительностью анамнеза заболевания более 12 мес.

Итоговые данные комплексной оценки качества жизни показали хорошие результаты и значимую положитель-

 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-71-82

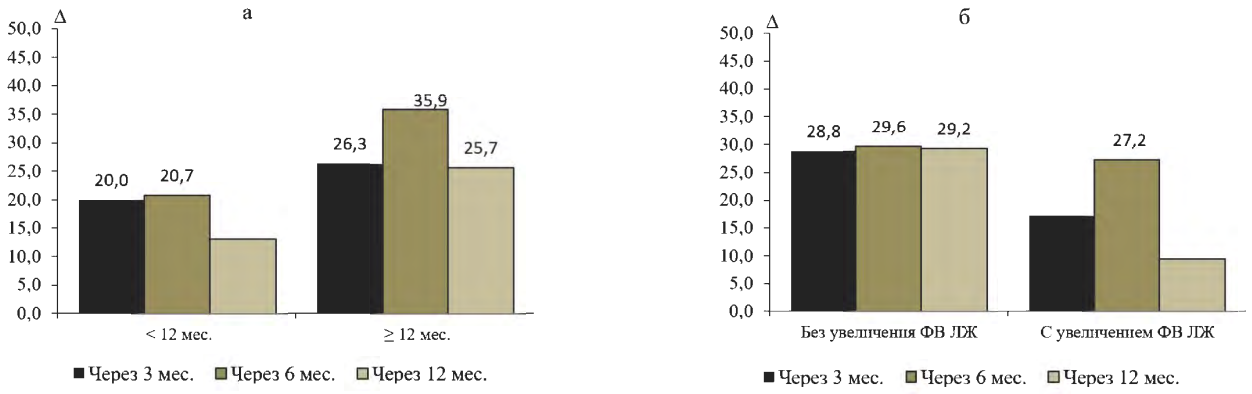


Рисунок 4. Изменения стабильности приступов стенокардии у больных ишемической болезнью сердца в течение 12 мес. после операции по сравнению с исходными показателями в зависимости от длительности заболевания (а) и динамики ФВ ЛЖ (б); значения средних разниц показателей по сравнению с исходными представлены только для случаев при $p < 0,05$.
Figure 4. Changes in the AS in patients with coronary artery disease during 12 months after surgery compared to baseline, depending on the duration of the disease (a) and the dynamics of LVEF (б); mean differences from baseline are presented only for cases with $p < 0.05$.

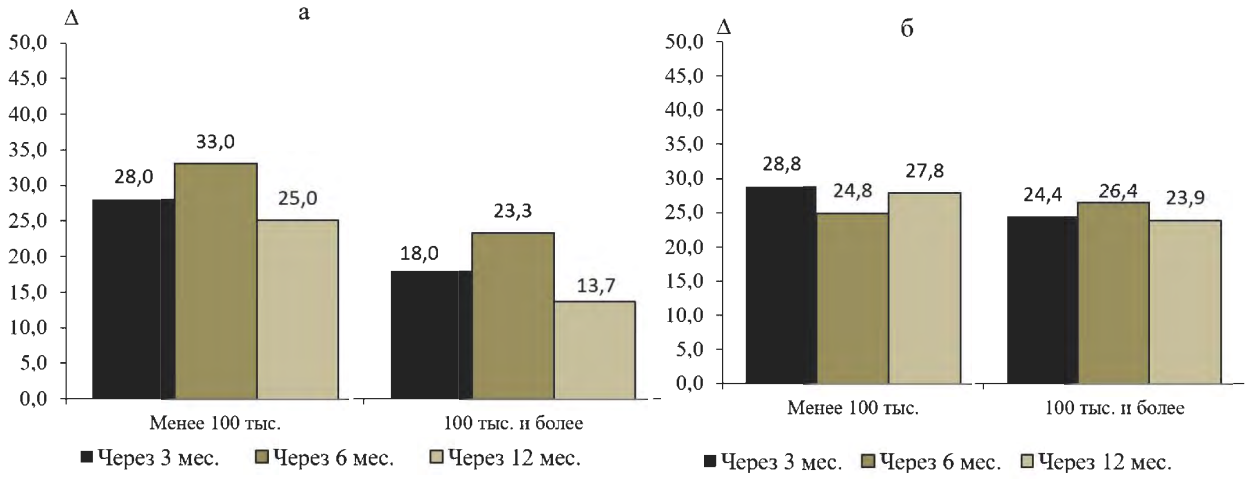


Рисунок 5. Изменения стабильности приступов стенокардии (а) и частоты приступов стенокардии (б) у больных ишемической болезнью сердца в течение 12 мес. после операции по сравнению с исходными показателями в зависимости от населенности пункта проживания; значения средних разниц показателей по сравнению с исходными представлены только для случаев при $p < 0,05$.
Figure 5. Changes in the AS (a) and the AF (б) in patients with coronary artery disease during 12 months after surgery compared to baseline, depending on the population of the place of residence; mean differences from baseline are presented only for cases with $p < 0.05$.

ную динамику качества жизни, а также удовлетворенность лечением у большинства пациентов (98% пациентов с ППС и 96% больных ИБС). Однако в других зарубежных исследованиях представлены менее оптимистичные результаты: например, в исследовании, выполненном в Великобритании, 86% больных, оперированных на сердце, были удовлетворены результатами операции [19].

Данное исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, пациенты, включенные исследование, поступали на хирургическое лечение в плановом порядке. Во-вторых, в исследование не вошли пациенты, которые имели общее тяжелое состояние или когнитивные нарушения, из-за которых они были не в состоянии заполнить опросники. В-третьих, исследование проведено в одном медицинском центре Российской Федерации. Наконец, анализ выполнен на ограниченной выборке пациентов в силу невозможности обратной связи со всеми пациентами в условиях реальной клинической практики. В этой связи экстраполировать полученные результаты на всю популяцию пациентов, которым проведены операции на открытом сердце, нужно с осторожностью.

Таким образом, дальнейшее наблюдение и оценка качества жизни большего количества оперированных больных группы высокого хирургического риска (вследствие тяжести основной или выраженности сопутствующих патологий) остаются актуальными для продолжения научных исследований.

Заключение

Качество жизни пациентов с ИБС и с ППС значимо выше в течение первого года после операции на открытом сердце, чем до хирургического лечения. Показатели по всем шкалам общего и специального опросников качества жизни улучшались уже через 3 мес. после операции.

Через 6 и 12 мес. отмечалась дальнейшая устойчивая положительная динамика как у пациентов с ИБС, так и с ППС.

Подавляющее большинство пациентов в течение первого года после операции удовлетворены результатами хирургического лечения.

У больных ИБС факторами, которые ассоциированы с динамикой разных аспектов качества жизни в течение первого года после операции, являются возраст, пол, населенность пункта проживания, длительность заболевания, исходный уровень НУП и динамика ФВ ЛЖ, у больных ППС – возраст, пол и исходный уровень НУП.

Литература / References

1. Бокерия Л.А., Милиевская Е.Б., Прянишников В.В., Юрлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2023. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России; 2024:368.
   Bokeria L.A., Milievskaya E.B., Pryanishnikov V.V., Yurlov I.A. Cardiovascular surgery – 2023. Diseases and congenital abnormalities of the circulatory system. Moscow: A.N. Bakulev National medical research center for cardiovascular surgery of the Russian Ministry of Health; 2024:368. (In Russ).
2. Schmidt-RioValle J., Abu Ejheisheh M., Membrive-Jiménez M.J., Suleiman-Martos N., Albendín-Garcí, L., Correa-Rodríguez M. et al. Quality of life after coronary artery bypass surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17(22):8439. https://doi.org/10.3390/ijerph17228439
3. Sanders J., Bowden T., Woolfe Loftus N. Sekhon M., Aitken L.M. Predictors of health-related quality of life after cardiac surgery: a systematic review. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2022; 20:79. https://doi.org/10.1186/s12955-022-01980-4
4. Hays R.D., Sherbourne C.D., Mazel R.M. User's Manual for Medical Outcomes Study (MOS) Core measures of health-related quality of life. RAND Corporation, 1995;MR-162-RC (available at www.rand.org)
5. Spertus J.A., Winder J.A., Dewhurst T.A., Deyo R.A., Prodzinsk J., McDonell M. et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1995;25(2):333–341. https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00397-9
6. Atkinson M.J., Sinha A., Hass S.L., Colman S.S., Kumar R.N., Brod M., Rowland C.R. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual. Life Outcomes*. 2004;2:12. https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-12
7. Wang M. Generalized estimating equations in longitudinal data analysis: A review and recent developments. *Advances in Statistics*. 2014:303728. https://doi.org/10.1155/2014/303728
8. Зеньков А.А. Анализ качества жизни при различных методах хирургической реваскуляризации миокарда: проспективное рандомизированное исследование MICSREVS. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2018;17(1):68–80. https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.1.68
   Zenkov A.A. Life quality analysis on the application of different methods of surgical myocardial revascularization: prospective randomized trial MICSREVS. *Vestnik VGMU*. 2018;17(1):68–80. (In Russ.). https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.1.68
9. Дедов Д.В., Евтюхин И.Ю. Влияние аортокоронарного шунтирования на показатели качества жизни и прогноз больных ишемической болезнью сердца. *Врач*. 2021;32(8):79–82. https://doi.org/10.29296/25877305-2021-08-15
   Dedov D., Evtyukhin I. Impact of aorto-coronary bypass surgery on quality of life and prognosis in patients with coronary heart disease. *Vrach*. 2021;32(8):79–82. (In Russ.). https://doi.org/10.29296/25877305-2021-08-15
10. Демченко Е.А., Круглова Н.Е., Щелкова О.Ю. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца: прогностическое значение и динамика в процессе реабилитации после коронарного шунтирования. *Вестник СПбГУ. Серия 12. Социология*. 2014;(3):69–78.
    Demchenko E.A., Kruglova N.Ye., Shchelkova O.Yu. Quality of life in patients with coronary heart disease: prognostic value and dynamics during the process of rehabilitation after coronary bypass surgery. *Vestnik of Saint Petersburg University. Serija 12*. 2014;(3):69–78. (In Russ.).
11. Rijnhart-de Jong H., Haenen J., Bol Raap G., Jekel L., Vossenberg T. et al. Determinants of non-recovery in physical health-related quality of life one year after cardiac surgery: a prospective single Centre observational study. *J. Cardiothorac. Surg*. 2020;15(1):234. https://doi.org/10.1186/s13019-020-01273-1
12. Горулева М.В., Ганенко О.С., Ковальцова Р.С., Кутузова А.Э., Петрова Н.Н., Демченко Е.А. и др. Качество жизни и психо-когнитивный статус больных, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(9):68–71. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-9-68-71
    Goruleva M.V., Ganenko O.S., Kovaltcova R.S., Kutuzova A., Petrova N.N., Demchemnko E.A. et al. Quality of life and psycho-cognitive condition in patients after coronary artery bypass graft surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(9):68–71. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-9-68-71
13. Наркевич И.А., Немятых О.Д., Ковалева К.А., Ратова Л.Г., Трушникова И.О., Парижская Е.Н. и др. Оценка качества жизни пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда. *Фармация и фармакология*. 2020;8(6):465–475. https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-6-465-475
    Narkevich I.A., Nemyatykh O.D., Kovaleva K.A., Ratova L.G., Trushnikova I.O., Parizhskaya E.N., Konradi A.O. Life quality assessment of patients with stable coronary artery disease after myocardial revascularization. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(6):465–475. https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-6-465-475
14. Goldfarb M., Drudi L., Almohammadi M., Langlois Y., Noiseux N., Perrault L. et al. Outcome reporting in cardiac surgery trials: Systematic review and critical appraisal. *J. Am. Heart Assoc*. 2015;4(8):1–9. https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002204
15. Kube T., Meyer J., Grieshaber P., Moosdorf R., Böning A., Rief W. Patients' pre and postoperative expectations as predictors of clinical outcomes six months after cardiac surgery. *Psychol. Heal. Med*. 2020;25(7):781–792. https://doi.org/10.1080/13548506.2019.1659986
16. Coelho P.N.M.P., Miranda L.M.R.P.C., Barros P.M.P., Fragata J.I.G. Quality of life after elective cardiac surgery in elderly patients. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg*. 2019;28(2):199–205. https://doi.org/10.1093/icvts/ivy235
17. Sanders J., Bowden T., Woolfe-Loftus N., Sekhon M., Aitken L.M. Predictors of health-related quality of life after cardiac surgery: a systematic review. *Health Qual. Life Outcomes*. 2022;20(1):79. https://doi.org/10.1186/s12955-022-01980-4
18. Al-Ebrahim K.E., Albishri S.A., Alotaibi S.W., Alsayegh L.A., Almufarriji E.M., Babader R.B. et al. The quality of life in patients with valve prosthesis after undergoing surgery for valvular heart diseases. *Cureus*. 2023;15(8):e43030. https://doi.org/10.7759/cureus.43030
19. Mani K., Luttman J., Nowell J., Carrol A., Jahangiri M. Patients' expectation of postoperative course and satisfaction following cardiac surgery. *Ann. R. Coll. Surg. Engl*. 2023;105(1):20–27. https://doi.org/10.1308/rcsann.2022.0137

Информация о вкладе авторов

Асадуллин И.Ш. – участие в разработке концепции и дизайна исследования, совместно с Каменских М.С. – сбор данных, интерпретация данных, окончательное утверждение содержания статьи.

Шматов Д.В., Ефремов С.М. – разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных, окончательное утверждение содержания статьи.

Филиппов А.А. – сбор данных, интерпретация данных, написание текста, оформление и редактирование статьи.

Ионова Т. И. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста и окончательное утверждение содержания статьи.

Никитина Т.П. – участие в разработке концепции и дизайна исследования, анализ данных, участие в интерпретации данных, написание текста, оформление и редактирование статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Asadullin I.S. – study concept and design, together with Kamenskikh M.S. – data collection and interpretation, final approval of the content of the article.

Shmatov D.V., Efremov S.M. –study concept and design, data interpretation, final approval of the content of the article.

Philippov A.A. – data collection and interpretation, writing of the text, article design and editing.

Ionova T.I. –study concept and design, fulfilment of intellectually significant work, data analysis and interpretation, writing of the text and final approval of the content of the article.

Nikitina T.P. – study concept and design, data analysis, data interpretation, writing of the text, article design and editing.

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

Сведения об авторах

Асадуллин Ильшат Шамилевич, сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение с кабинетом рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия, http://orcid.org/0009-0003-0468-1675.

E-mail: ilshat-asadullin@yandex.ru.

Шматов Дмитрий Викторович, д-р мед. наук, профессор, 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.

Каменских Максим Сергеевич, канд. мед. наук, заведующий кардиохирургическим отделением с кабинетом рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения, 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.

Филиппов Алексей Александрович, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение с кабинетом рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения, 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.

Ефремов Сергей Михайлович, д-р. мед. наук, профессор, заместитель директора по научной деятельности Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия, http://orcid.org/0000-0001-5581-9169.

E-mail: sergefremov@mail.ru.

Ионова Татьяна Ивановна, д-р биол. наук, профессор, руководитель отдела мониторинга качества жизни, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия, http://orcid.org/0000-0002-9431-5286.

E-mail: tation16@gmail.com.

Никитина Татьяна Павловна, канд. мед. наук, врач-методист отдела мониторинга качества жизни, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия, http://orcid.org/0000-0002-8279-8129.

E-mail: tnikitina_74@mail.ru.

Никитина Татьяна Павловна, e-mail: tnikitina_74@mail.ru.

Поступила 13.03.2025;
рецензия получена 08.04.2025;
принята к публикации 22.04.2025.

Information about the authors

Ilshat S. Asadullin, Cand. Cardiovascular Surgeon, Cardiac Surgery Department with the X-ray Endovascular Diagnostic and Treatment Room, Saint-Petersburg State University Hospital, Saint-Petersburg, Russia, http://orcid.org/0009-0003-0468-1675.

E-mail: ilshat-asadullin@yandex.ru.

Dmitry V. Shmatov, Dr. Sci. (Med.), Professor, 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.

Maxim S. Kamenskikh, Cand. Sci. (Med.), Head of the Cardiac Surgery Department with the X-ray Endovascular Diagnostic and Treatment Room; Cardiovascular Surgeon, Saint-Petersburg State University Hospital, Saint-Petersburg, Russia, http://orcid.org/0000-0003-2267-2580.

E-mail: kamen-maksim@yandex.ru.

Alexey A. Philippov, Cand. Sci. (Med.), Cardiac Surgery, Department with the X-ray Endovascular Diagnostic and Treatment Room, Saint-Petersburg State University Hospital, Saint-Petersburg, Russia, http://orcid.org/0000-0002-3338-9855.

E-mail: kaptain_alex@mail.ru.

Sergey M. Efremov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Activities, Saint-Petersburg State University Hospital, Saint-Petersburg, Russia, http://orcid.org/0000-0001-5581-9169.

E-mail: sergefremov@mail.ru.

Tatiana I. Ionova, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Department of Quality of Life Monitoring, Saint-Petersburg State University Hospital, Saint-Petersburg, Russia, http://orcid.org/0000-0002-9431-5286.

E-mail: tation16@gmail.com.

Tatiana P. Nikitina, Cand. Sci. (Med.), Public Health Specialist, Department of Quality of Life Monitoring, Saint-Petersburg State University Hospital, Saint-Petersburg, Russia, http://orcid.org/0000-0002-8279-8129.

E-mail: tnikitina_74@mail.ru.

Tatiana P. Nikitina, e-mail: tnikitina_74@mail.ru.

Received 13.03.2025;
review received 08.04.2025;
accepted for publication 22.04.2025.

BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-83-91
УДК 616.98:578.834.1]-036.21+616.24-001]:577.124.8:616.12-008.46-002.2-036-052

Вклад нарушений углеводного обмена в прогноз хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших поражение легких при COVID-19

И.Н. Редькина[1,2], Л.А. Суплотова[1], М.И. Бессонова[2], К.С. Авдеева[2], Е.И. Ярославская[2], Т.И. Петелина[2]

[1] Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Тюменский ГМУ Минздрава России), 625023, Российская Федерация, Тюмень, ул. Одесская, 54

[2] Тюменский кардиологический научный центр – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского НИМЦ), 625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Аннотация

Введение. Пандемия COVID-19 привела к значительному росту сердечно-сосудистых патологий, включая развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) в постковидном периоде. Подобные изменения могут быть ассоциированы с продолжающимся воспалением, нарушениями иммунной регуляции и гипергликемией. Изучение влияния нарушений углеводного обмена на развитие ХСН у пациентов, перенесших COVID-19, остается важной задачей для современного здравоохранения.

Цель: оценить вклад нарушений углеводного обмена в прогноз ХСН у пациентов, перенесших поражение легких при COVID-19.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ базы данных пациентов Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского НИМЦ (n = 350), которые перенесли поражение легких при COVID-19 в 2020–2021 гг. и наблюдались на базе Тюменского кардиологического научного центра в период с 10 апреля 2020 по 11 июля 2022 гг. В исследовании приняли участие 116 пациентов, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ХСН: на группу пациентов с ХСН (n = 63) и группу пациентов без ХСН (n = 53). Верификация ХСН проведена в соответствии с клиническими рекомендациями «Хроническая сердечная недостаточность» (2020), утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации. Комплексное обследование (осмотр кардиолога, лабораторное и инструментальное обследование) участников было выполнено через 3 и 12 мес. после перенесенного поражения легких при COVID-19.

Результаты. У пациентов с ХСН выявлены статистически значимо более высокие уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) (p = 0,01), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) (p < 0,01), интерлейкин-8 (ИЛ-8) (p < 0,01) в сравнении с пациентами без ХСН. Согласно результатам ROC-анализа, повышение HbA1c может прогнозировать развитие ХСН в постковидном периоде. Площадь под ROC-кривой составляла 0,823 ± 0,061 с 95% ДИ: 0,704–0,942 (p = 0,001). Пороговое значение HbA1c – 5,95%. Построена статистически значимая модель логистической регрессии, оценивающая вероятность развития ХСН в течение года после поражения легких при COVID-19 (p < 0,001) с предикторами: HbA1c, ХС-ЛПНП, ИЛ-8, наличие ишемической болезни сердца (ИБС). ROC-анализ модели: AUC – 0,91. Чувствительность – 90,1%, специфичность – 79,3%.

Заключение. HbA1c, ХС-ЛПНП и ИЛ-8 имеют высокую прогностическую значимость в развитии ХСН у пациентов после поражения легких при COVID-19.

Ключевые слова: гликированный гемоглобин; холестерин липопротеинов низкой плотности; интерлейкин-8; COVID-19; хроническая сердечная недостаточность.

Финансирование: работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Редькина Ирина Николаевна, e-mail: irina.redk@mail.ru.

Соответствие принципам этики: исследование соответствовало стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Одобрено Комитетом по биомедицинской этике Тюменского кардиологического научного центра, Томского НИМЦ Российской академии наук, протокол № 159 от 23.07.2020 г. Перед включением в исследование у каждого из участников исследования было получено письменное информированное согласие. Исследование зарегистрировано в международном реестре клинических исследований ClinicalTrials.gov (No. NCT04501822).

Для цитирования: Редькина И.Н., Суплотова Л.А., Бессонова М.И., Авдеева К.С., Ярославская Е.И., Петелина Т.И. Вклад нарушений углеводного обмена в прогноз хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших поражение легких при COVID-19. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(2):83–91. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-83-91

The impact of carbohydrate metabolism disorders to the prognosis of chronic heart failure in patients with lung damage due to COVID-19

Irina N. Redkina[1,2], Lyudmila A. Suplotova[1], Marina I. Bessonova[2], Ksenia S. Avdeeva[2], Elena I. Yaroslavskaya[2], Tatyana I. Petelina[2]

[1] Tyumen State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (TSMU), 54, Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russian Federation

[2] Tyumen Cardiology Research Center – branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tyumen Cardiology Research Center – branch of the Tomsk NRMC), 111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

Abstract

Introduction. The COVID-19 pandemic causes an increase in cardiovascular pathologies, such as chronic heart failure (CHF) in the post-Covid period. The changes may be associated with inflammation, immune dysregulation, and hyperglycemia. An important task for healthcare is to study the effect of carbohydrate metabolism disorders on CHF in patients after COVID-19.
Aim: To study the impact of carbohydrate metabolism disorders on the prognosis of CHF in postCOVID-19 patients.
Material and Methods. A retrospective analysis of patients of the Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NMRC (TCRC) (n = 350) was carried out. The patients had COVID-19 in 2020–2021 and were observed at the TCRC from April 10, 2020 to July 11, 2022. The study included 116 patients. Patients were divided into 2 groups: with CHF (n = 63) and without CHF (n = 53). Verification of CHF was carried out according to the clinical guidelines "Chronic Heart Failure" (2020), approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. A comprehensive examination (cardiologist examination, laboratory and instrumental examination) of the participants was performed 3 and 12 months after suffering lung damage from COVID-19.
Results. Patients with CHF in the post-Covid showed statistically significantly higher levels of HbA1c (p = 0.01), LDL-C (p < 0.01), IL-8 (p < 0.01) compared to patients without CHF. According to the results of ROC analysis, HbA1c predicts the development of CHF in the post-Covid. Area under the ROC is 0.823±0.061 with 95% CI: 0.704-0.42 (p = 0.001). The threshold value for HbA1c is 5.95%. Statistically significant logistic regression model for the development of CHF within a year after COVID-19 was obtained. Model indicators: HbA1c, LDL-C, IL-8, presence of ischemic heart disease. ROC analysis of the model AUC = 0.91 ± 0.04 (p < 0.001). Sensitivity – 90.1%, specificity – 79.3%.
Conclusion. HbA1c, LDL-C and IL-8 have a high prognostic significance in the development of CHF in postCOVID-19 patients. A statistically significant model for the prognosis of CHF has been developed.

Keywords: HbA1c; LDL cholesterol; IL-8; COVID-19; chronic heart failure.

Funding: the work was carried out without the use of grants or financial support from public, non-profit and commercial organizations.

Compliance with ethical standards: The study complied with the standards of Good Clinical Practice and the provisions of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NMRC (protocol No. 159 from 23.07.2020). The study is registered in the ClinicalTrials.gov (No.NCT04501822).

For citation: Redkina I.N., Suplotova L.A., Bessonova M.I., Avdeeva K.S., Yaroslavskaya E.I., Petelina T.I. The impact of carbohydrate metabolism disorders to the prognosis of chronic heart failure in patients with lung damage due to COVID-19. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(2):83–91. https://doi.org/ 10.29001/2073-8552-2025-40-2-83-91

Введение

Мир продолжает сталкиваться с отдаленными последствиями пандемии, вызванной SARS-CoV-2. Несмотря на детальную проработку патогенетических механизмов кардиоваскулярных нарушений, ассоциированных с острой фазой COVID-19 [1], вопросы долгосрочного влияния инфекции на сердечно-сосудистую систему остаются недостаточно изученными [1, 2]. В частности, существует ограниченное количество исследований, посвященных поиску предикторов хронической сердечной недостаточности (ХСН) в отдаленном периоде после перенесенной инфекции [1].

Анализ данных, предоставленных Министерством здравоохранения США, выявил увеличение риска развития ХСН на 72% в течение 12 мес. после инфицирования SARS-CoV-2 [1–3]. Примечательно, что уже спустя 30 дней с момента заражения у пациентов, включая лиц без госпитализации в острой фазе, регистрируется повышенная вероятность кардиоваскулярных событий, таких как декомпенсация ХСН [3, 4]. Одним из ключевых факторов, потенцирующих прогрессирование ХСН, выступает персистирующий воспалительный ответ, патогенез которого включает дисрегуляцию иммунного ответа, продолжающееся цитопатическое действие вирусных компонентов, аутореактивность гуморального иммунитета [4–6]. Особый интерес представляет роль гипергликемии как триггера хронического воспаления и независимого предиктора кардиальной дисфункции в постковидном периоде [7]. Учитывая вышесказанное, изучение показателей углеводного обмена в разрезе ХСН у пациентов, перенесших поражение легких при COVID-19, является актуальной задачей современного здравоохранения.

Цель исследования: оценить вклад нарушений углеводного обмена в прогноз ХСН у пациентов, перенесших поражение легких при COVID-19.

Материал и методы

Исследование представляет собой ретроспективный анализ базы данных Тюменского кардиологического научного центра филиала Томского НИМЦ, охватывающий период с апреля 2020 по июль 2022 гг. В исследовании приняли участие 116 пациентов (из общей выборки n = 350), соответствующих критериям включения: возраст 40–68 лет, подтвержденный диагноз COVID-19-ассоциированной пневмонии, наличие информированного согласия на участие. Критерии исключения: возраст < 40 лет и > 68 лет, неудовлетворительное качество визуализации при эхокардиографии (ЭхоКГ), беременность, онкологические заболевания, отказ от участия.

Участники были разделены на 2 группы: группу пациентов с ХСН (n = 63) и группу пациентов без ХСН (n = 53 Верификация ХСН проведена в соответствии с клиническими рекомендациями «Хроническая сердечная недостаточность» (2020), утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации[1]. Применялись классификации по стадиям Н.Д. Стражеско, В.Х. Василенко и функциональному классу (ФК) Нью-Йоркской ассоциации Сердца (NYHA)[2]. Комплексное обследование включало осмотр кардиолога, лабораторные и инструментальные исследования, выполненные через 3 и 12 мес. после перенесенного поражения легких при COVID-19.

Определение показателей общего анализа крови (ОАК) (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), мм/ч; лейкоциты, 10^9/л – число лейкоцитов; тромбоциты, 10^9/л – число тромбоцитов) осуществлялось импедансным методом с технологиями проточной цитометрии на аппарате 5Diff, анализатор «Mindrey BC 5800» (Китай). Биохимические показатели (креатинин, мкмоль/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ), Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ), Ед/л, общий холестерин (ОХС), ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), ммоль/л, ферритин, мг/мл, глюкоза натощак, ммоль/л, триглицериды (ТГ), ммоль/л) определяли на автоматическом анализаторе «CobasIntegra 400 plus» (Швейцария) спектрофотометрическим методом при помощи аналитических наборов «Roche DiagnosticsGmb» (Германия). Исследование гликированного гемоглобина (HbA1c, %) выполнено на анализаторе D-10 компании Био-Рад. Метод определения HbA1c сертифицирован в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) и стандартизован в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Параметры коагулограммы (фибриноген, г/л, международное нормализованное отношение (МНО, Ед), Д-димер, мг/мл, протромбиновый индекс (ПТИ, %), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, с) определены на селективном автоматическом анализаторе «Destiny Plus» (Ирландия) методом клоттингового тестирования (на механическом и оптическом режимах).

Определение таких иммунологических показателей, как фактор некроза опухоли α (ФНО-α), пг/мл, интерлейкин-1 (ИЛ-1β), пг/мл, интерлейкин-6 (ИЛ-6), пг/мл, интерлейкин-8 (ИЛ-8), пг/мл, высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ), мг/л, терминальный мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), пг/мл, произведено с помощью набора Вектор-Бест (Россия) на микропланшетном фотометре «Stat Fax 4200» (США). Гомоцистеин, мкмоль/л, определен с помощью твердофазного конкурентного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа с использованием набора IMMULITE Homocysteine.

Эхокардиографическое исследование проводилось на ультразвуковой системе Vivid S70 с матричным датчиком M5Sc-D (1,5–4,6 МГц) с сохранением данных в формате DICOM.

Статистический анализ выполнялся с использованием программ MS Excel и IBM SPSS STATISTICS 25. Нор-

[1] Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083.
[2] Там же.

мальность распределения количественных показателей проверялась по критерию Шапиро – Уилка. Количественные показатели представлены средним значением *(M)* и стандартным отклонением *(SD)*, *M* ± *SD*; при отсутствии нормального распределения – медианой *(Me)* и межквартильным промежутком *[Q1; Q3]*, *Me [Q1; Q3]*. Категориальные показатели описывались абсолютными (*n*) и относительными (в %) частотами встречаемости, *n* (%). Для сравнения качественных переменных в двух независимых группах применялись точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона, для количественных переменных – критерий Манна – Уитни и *t*-критерий Стьюдента, в том числе в модификации Уэлча (с учетом критерия Ливиня). Для выявления статистически значимых предикторов возникновения ХСН после перенесенного COVID-19 с поражением легких построена модель многофакторной логистической регрессии и проведен ее ROC-анализ.

Исследование проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (GCP) и Хельсинкской декларации. Протокол исследования № 159 от 23.07.2020 г. одобрен локальным этическим комитетом и зарегистрирован в международном реестре ClinicalTrials.gov (NCT04501822).

Результаты

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 52,4 ± 5,6 года. Распределение по полу: в пользу женщин – 69,5%. Медиана индекса массы тела (ИМТ) определена на уровне 30 кг/м^2, курение зарегистрировано у 40% участников. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) выявлена у 12,9%, артериальная гипертония (АГ) – у 77,5%, нарушения сердечного ритма – у 14,6% пациентов. Подробная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Пациенты в группах с ХСН и без ХСН были сопоставимы по полу, возрасту (табл. 2). Медиана ИМТ была выше в группе с ХСН (p < 0,01). Пациенты с ХСН закономерно чаще страдали ИБС (p < 0,01) и АГ (p < 0,01). Но течение АГ в группах имело контролируемый характер, и значения систолического артериального давления (САД) (p = 0,59), диастолического артериального давления (ДАД) (p = 0,28), частоты сердечных сокращений (ЧСС) (p = 0,25) в группах статистически значимо не различались. В группах не выявлено различий в частоте нарушений сердечного ритма (p = 0,54). Тяжесть поражения легких в острую фазу COVID-19 была сопоставима с таковой в группе без ХСН (p = 0,54). Частота курения в группах не различалась (p = 0,37).

При сравнительном анализе показателей ЭхоКГ в группах не выявлено статистически значимых различий в значениях фракции выброса левого желудочка (ЛЖ): 68 [66; 71] и 69 [66; 71] % соответственно (p = 0,47); массы миокарда ЛЖ: 149[123,5; 186] и 142,8 [111; 160,5] г соответственно (p = 0,07). Пациенты с ХСН имели бóльшие показатели толщины задней стенки ЛЖ: 10,0 [9,0; 11,0] и 9,0 [8,5; 10,0] мм соответственно (p < 0,01), размер правого желудочка: 26 [25; 27,5] и 25 [24; 27] мм соответственно (p = 0,03) и конечный систолический объем левого предсердия (ЛП): 19 [15; 24] и 16 [13,0; 20,0] мл соответственно (p < 0,01). Обнаружена тенденция к повышенным значениям передне-заднего размера ЛП у пациентов с ХСН: 36 [34; 39] и 35 [33; 37] мм соответственно (p = 0,08), толщины межжелудочковой перегородки: 11,0 [10,0; 12,0] и 10,0 [9,0; 10,75] мм соответственно (p = 0,05). Индексированные эхокардиографические параметры статистически значимых различий между группами не продемонстрировали.

При анализе параметров ОАК и биохимических показателей в группах с ХСН и без ХСН были выявлены статистически значимые различия в уровнях лейкоцитов (p = 0,01), тромбоцитов (p = 0,01), ОХС (p = 0,04), ХС-ЛПНП (p < 0,01), холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ОНП) (p < 0,01), ТГ (p < 0,01), ХС-ЛПВП (p = 0,03). Пациенты с ХСН имели большую медиану HbA1c (p = 0,01), чем участники без ХСН. Также стоит отметить тенденцию к более высоким медианным значениям ЛДГ (p = 0,08) у пациентов с ХСН. Результаты сравнительного анализа биохимических показателей представлены в таблице 3.

В коагулограмме пациентов с ХСН выявлена тенденция к более высоким медианным значениям фибриногена: 2,6 [2,3; 2,9] и 2,9 [2,4; 3,4] г/л соответственно (p = 0,059). Значения Д-димера: 0,26 [0,12; 0,48] и 0,3 [0,15; 0,8] мг/мл соответственно (p = 0,355), ПТИ: 103 [85,9; 109,5] и 101 [95; 109] % соответственно (p = 0,67), МНО: 0,9 [0,9; 1,2] и 0,91 [0,9; 1,1] Ед соответственно (p = 0,68) и АЧТВ: 26,9 [25,6; 29,4] и 26,8 [25; 29,3] с соответственно (p = 0,71) не показали статистически значимых различий.

Анализ иммунологических показателей выявил изменения медианы уровня высокочувствительного СРБ (p < 0,01), ИЛ-6 (p = 0,03), ИЛ-8 (p < 0,01) в группе пациентов с ХСН. Отмечается тенденция к более высоким медианным значениям ИЛ-1β в группе с ХСН (p = 0,06). Результаты сравнительного анализа иммунологических показателей представлены в таблице 4.

Для оценки вклада потенциальных предикторов в предсказание развития ХСН в течение года после перенесенного COVID-19 построена статистически значимая модель логистической регрессии (p = 0,001), выполнен ее ROC-анализ. Результаты ROC-анализа продемонстрировали, что повышение HbA1c статистически значимо прогнозирует развитие ХСН в постковидном периоде. Площадь под ROC-кривой составила 0,823 с 95% ДИ: (0,704; 0,942). Построенная однофакторная модель логистической регрессии являлась статистически значимой (p = 0,001). Пороговое значение HbA1c в точке cut-off равнялось 5,95%, что предполагает повышение вероятности развития ХСН при превышающем значении показателя. Чувствительность и специфичность модели составили 77,3 и 71,4% соответственно (рис. 1).

С учетом полученных результатов сравнительного анализа была выделена группа факторов риска, независимо ассоциированных с прогнозом ХСН в постковидном периоде, построена статистически значимая модель логистической регрессии, включающая в себя следующие показатели: HbA1c, ХС-ЛПНП, ИЛ-8, наличие ИБС. Вероятность развития ХСН в течение года после поражения легких при COVID-19 можно рассчитать по формуле:

$$p = (1)/(1+e^{-z}),$$

где $z = -25{,}656+2{,}68\times A+1{,}553\times B+0{,}206\times C+1{,}842\times I$; A – уровень HbA1c в %; B – уровень ХС-ЛПНП, ммоль/л; C – уровень ИЛ-8, пг/мл; I – наличие ИБС у пациента (0 – нет; 1 – есть), e = 2,718.

Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель учитывает 71,1% факторов, опре-

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients included in the study

Показатели		*n* = 116
Возраст, лет, *M ± SD*		52,4 ± 5,6
Пол: мужчины, *n* (%)		54 (46,5)
ИМТ, кг/м^2, *Me [Q1; Q3]*		30,0 [26,7; 33,7]
Курение, *n* (%)		47 (40)
САД, мм рт. ст., *Me [Q1; Q3]*		130 [120; 139,5]
ДАД, мм рт. ст., *Me [Q1; Q3]*		86 [80; 94]
ЧСС, уд/мин, *Me [Q1; Q3]*		76 [67; 81]
ИБС, *n* (%)		15 (12,9)
Функциональный класс стенокардии напряжения	I	5 (33,3)
	II	7 (46,4)
	III	3 (20)
АГ, *n* (%)		90 (77,5)
Степень АГ	1	26 (28,8)
	2	44 (48,8)
	3	27 (30)
Нарушение ритма, *n* (%)		17 (14,6)
ХСН		63 (54,3)
ФК	I	45 (71,5)
	II	13 (20,6)
	III	5 (7,9)
Степень поражения легких при COVID-19 по КТ ОГК во время госпитализации, *n* (%)	КТ-1 (< 25%)	17 (14,7)
	КТ-2 (25–50%)	36 (31)
	КТ-3 (50–75%)	49 (42,2)
	КТ-4 (> 75%)	14 (12,1)

Примечание: здесь и далее в таблице 2: ИМТ индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ артериальная гипертония, ФК – функциональный класс, КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки.

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинико-анамнестических показателей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и без нее через 12 месяцев после перенесенного поражения легких при COVID-19

Table 2. Comparative characteristics of clinical and anamnestic parameters in patients with and without CHF 12 months after suffering lung damage from COVID-19

Показатели		ХСН нет, *n* = 53	ХСН есть, *n* = 63	*p*
Возраст, лет, *Me [Q1; Q3]*		52 [47; 56]	54 [48; 56]	0,53
Пол: мужчины, *n* (%)		25 (47,2)	36 (57,1)	0,35
ИМТ, кг/м^2, *Me [Q1; Q3]*		28,3 [26; 30,7]	31,6 [27,7; 35,7]	< 0,01
Курение, *n* (%)		19 (35,8)	27 (42,8)	0,37
САД, мм рт. ст., *M ± SD*		127,1 ± 14,4	131,5 ± 14,5	0,59
ДАД, мм рт. ст., *M ± SD*		84,4 ± 10	86,3 ± 11,8	0,28
ЧСС, уд/мин, *M ± SD*		73,6 ± 9,2	76,9 ± 11,04	0,25
ИБС, *n* (%)		2 (3,7)	13 (20,6)	< 0,01
АГ, *n* (%)		32 (60)	58 (92)	< 0,01
Степень АГ	1	12 (37,5)	8 (13,8)	0,07
	2	16 (50)	28 (48,3)	
	3	4 (12,5)	22 (37,9)	
Нарушение ритма, *n* (%)		8 (15,1)	9 (14,2)	0,54
Степень поражения легких при COVID-19 по КТ ОГК во время госпитализации, *n* (%)	КТ-1 (< 25%)	9 (17)	6 (9,5)	0,07
	КТ-2 (25–50%)	20 (37,7)	16 (25,4)	
	КТ-3 (50–75%)	19 (35,8)	30 (47,6)	
	КТ-4 (> 75%)	5 (9,5)	11 (17,5)	

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-83-91

Таблица 3. Сравнительный анализа биохимических показателей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и без нее через 12 месяцев после перенесенного поражения легких при COVID-19

Table 3. Comparative analysis of biochemical parameters in patients with and without CHF 12 months after suffering lung damage from COVID-19

Показатели	ХСН нет, *n* = 53 *Me [Q1; Q3]*	ХСН есть, *n* = 63 *Me [Q1; Q3]*	*p*
Лейкоциты, 10 × 9/л	5,3 [4,3; 5,9]	5,95 [4,8; 7,6]	0,01
СОЭ, мм/ч	12 [9; 20]	13 [8,0; 20]	0,75
Тромбоциты, 10 × 9/л	181 [145; 206]	238 [220,5; 317,5]	0,01
Креатинин, мкмоль/л	72,6 [62,6; 80,1]	68,1 [60,3; 78,4]	0,24
АСТ, Ед/л	20,6 [15,8; 24,3]	20,1 [16,7; 27,5]	0,44
АЛТ, Ед/л	22,5 [16; 27,7]	22,1 [15,5; 34,3]	0,65
ОХС, ммоль/л	5,6 [5,1; 6,3]	5,9 [5,2; 6,8]	0,04
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,8]	1,2 [1,0; 1,4]	0,03
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,4 [2,8; 3,9]	3,8 [3,0; 4,5]	< 0,01
ХС-ОНП, ммоль/л	0,54 [0,39; 0,75]	0,75 [0,5; 1,1]	< 0,01
ТГ, ммоль/л	1,18 [0,87; 1,64]	1,64 [1,24; 2,4]	< 0,01
Глюкоза натощак	5,4 [5,74; 5,94]	5,8 [4,9; 6,9]	0,32
HbA1c, %	5,8 [5,4; 6,1]	6,2 [5,8; 7,6]	0,01
КФК, Ед/л	98,9 [76,8; 151,5]	89,3 [70,7; 110,6]	0,13
КФК-МВ, Ед/л	12,1 [9,4; 14,9]	12,6 [9,8; 15,1]	0,87
ЛДГ, Ед/л	179,5 [161; 192]	189,5 [165,7; 205,6]	0,08

Таблица 4. Сравнительный анализа иммунологических показателей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и без нее через 12 месяцев после перенесенного поражения легких при COVID-19

Table 4. Comparative analysis of immunological parameters in patients with and without CHF 12 months after suffering lung damage from COVID-19

Показатели	ХСН нет, *n* = 53 *Me [Q1; Q3]*	ХСН есть, *n* = 63 *Me [Q1; Q3]*	*p*
ВЧ СРБ, мг/л	3,26 [1,72; 4,58]	6,1 [3,8; 10,9]	< 0,01
Гомоцистеин, мкмоль/л	11,4 [9,5; 14,2]	11,2 [8,5; 15,3]	0,79
ИЛ-1β, пг/мл	1,88 [1,48; 2,45]	2,36 [1,69; 3,14]	0,06
ИЛ-6, пг/мл	2,5 [2; 3,7]	3,1 [2,5; 4,1]	0,03
ИЛ-8, пг/мл	12,1 [8,9; 15,1]	15,3 [12,1; 18,4]	< 0,01
NT-proBNP, пг/мл	61 [25,0; 136,4]	71,7 [27,0; 143,8]	0,43
ФНО, пг/мл	5,6 [4,0; 7,2]	5,86 [4,8; 7,2]	0,39

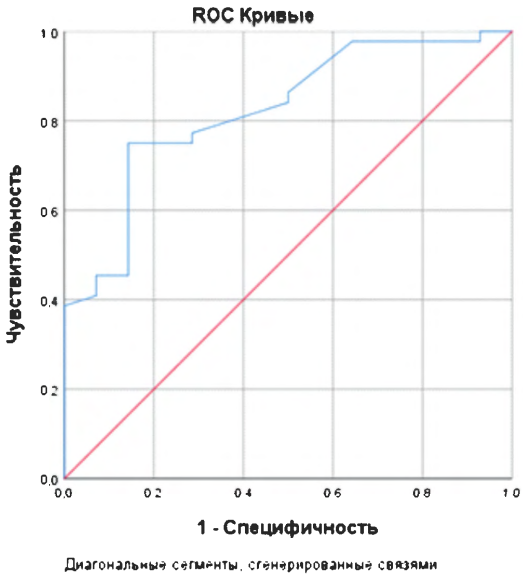


Рисунок 1. ROC-кривая диагностической значимости гликированного гемоглобина в прогнозе хронической сердечной недостаточности
Figure 1. ROC curve of glycated hemoglobin in the prognosis of CHF

Таблица 5. Характеристика коэффициентов уравнения логистической регрессии
Table 5. Indicators of the logistic regression

Показатели	Коэффициент B	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	*p*	Exp. (B)
HbA1c, %	2,680	1,163	5,310	0,021	14,59
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,553	0,776	4,005	0,045	4,726
ИЛ-8, пг/мл	0,206	0,125	2,709	0,10	1,228
ИБС (0 – нет; 1 – есть)	1,842	0,794	5,388	0,02	6,311
Константа	–25,65	10,544	5,92	0,015	0,000

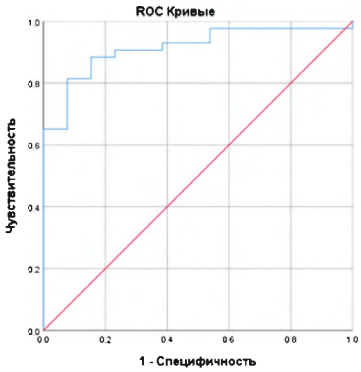


Рисунок 2. ROC-кривая диагностической значимости полученной регрессионной модели прогноза хронической сердечной недостаточности
Figure 2. ROC curve of the regression model for the prognosis of CHF

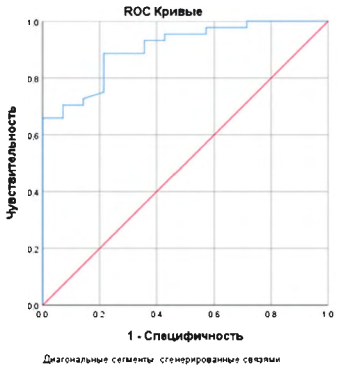


Рисунок 3. ROC-кривая диагностической значимости регрессионной модели прогноза хронической сердечной недостаточности без учета влияния ишемической болезни сердца
Figure 3. ROC curve of the regression model for the prognosis of CHF without coronary heart disease

Таблица 6. Характеристика коэффициентов уравнения логистической регрессии без учета влияния ишемической болезни сердца
Table 6. Characteristics of logistic regression indicators without coronary heart disease

Показатели	Коэффициент B	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	*p*	Exp. (B)
HbA1c, %	1,979	0,957	4,275	0,039	7,24
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,703	0,478	2,166	0,041	4,726
ИЛ-8, пг/мл	0,115	0,106	1,188	0,072	1,122
Возраст, лет	0,098	0,052	3,559	0,049	1,103
Константа	–21,618	7,966	7,365	0,007	0,000

деляющих риск развития ХСН. Подробная характеристика коэффициентов уравнения логистической регрессии представлена в таблице 5.

С помощью ROC-анализа оценено диагностическое качество полученной регрессионной модели: площадь под ROC-кривой AUC = 0,91, 95% ДИ AUC: (0,8; 1,0) (p < 0,0001). Пороговая вероятность cut-off – 0,46. Чувствительность модели составила 90,1%, специфичность – 79,3% (рис. 2).

Для подтверждения диагностической значимости полученных предикторов была дополнительно построена еще одна статистически значимая модель логистической регрессии без учета влияния ИБС (p = 0,001). Диагностическая точность модели составила 81%. Характеристика полученных коэффициентов представлена в таблице 6.

Согласно результатам ROC-анализа полученной регрессионной модели прогноза развития ХСН без учета влияния ИБС, площадь кривой AUC составила 0,901, 95% ДИ AUC: (0,83; 0,92) (p < 0,0001). Чувствительность модели – 88%, специфичность – 78,6% (рис. 3).

Для использования полученного уравнения логистической регрессии в практическом здравоохранении была разработана и зарегистрирована программа для ЭВМ (патент № 2024681351), которая облегчает применение прогностической модели в рутинной практике врачей различных специальностей.

Обсуждение

Влияние нарушений углеводного обмена на развитие ХСН у пациентов, перенесших поражение легких в результате COVID-19, остается недостаточно изученным, о чем свидетельствует ограниченное количество научных работ, посвященных данной проблеме [8]. При этом в прогностических моделях, разрабатываемых для оценки риска ХСН в постковидном периоде, биохимические параметры зачастую не учитываются в полной мере [9]. В рамках проведенного исследования подтвердилась диагностическая значимость иммуно-биохимических показателей в аспекте прогнозирования ХСН у пациентов после COVID-19. Особое внимание в исследовании уделено вкладу ИБС в формирование ХСН. Представленные показатели продемонстрировали высокую диагностическую эффективность в моделях прогноза с учетом влияния ИБС и без учета ее влияния. Одним из ведущих предикторов ХСН в постковидном периоде стал HbA1c, что во многом обосновано. Хроническая гипергликемия после

острого COVID-19 способствует поддержанию длительного системного воспалительного ответа [10] и оказывает существенное влияние на формирование сердечно-сосудистой патологии [11]. Каскад патофизиологических процессов, включая гликозилирование белков и активацию полиолового пути окисления глюкозы [11], приводит к снижению функциональной активности кардиомиоцитов. Окислительный стресс и избыточное образование свободных радикалов вызывают разрушение клеточных структур, усиливают воспалительный ответ и потенцируют дисфункцию эндотелия [12]. В исследовании Д.К. Менезе и соавт. [13] была подтверждена значимость уровня HbA1c в постковидном периоде. У пациентов с выраженными длительными проявлениями COVID-19 наблюдался повышенный уровень HbA1c, который коррелировал с госпитализацией в острой фазе заболевания и появлением сопутствующей симптоматики. Высокий уровень HbA1c также был ассоциирован с нарушениями кардиометаболического гомеостаза после острой фазы COVID-19 [11–13].

Диагностическую эффективность в прогнозе ХСН после COVID-19 также продемонстрировал ХС-ЛПНП. Повышение уровня ХС-ЛПНП и ТГ может способствовать развитию атеросклеротических изменений и усугублять состояние пациентов с уже существующими сердечно-сосудистыми патологиями [14]. В крупном исследовании, включавшем 51 919 пациентов из базы данных Министерства по делам ветеранов США, были выявлены повышенные уровни ЛПНП, ТГ и ОХС, а также снижение уровня ЛПВП у лиц, перенесших поражение легких при COVID-19 по сравнению с контрольной группой [14]. Степень выраженности дислипидемии коррелировала с тяжестью острой фазы заболевания и необходимостью госпитализации в отделение интенсивной терапии. T. Liu и соавт. [15] выявили сильную взаимосвязь между уровнем ХС-ЛПНП и развитием долгосрочных сердечно-сосудистых осложнений после COVID-19. Предполагается, что эти осложнения могут быть также ассоциированы с воспалительными процессами и гиперкоагуляцией [14, 15].

Важно отметить, что SARS-CoV-2 провоцирует длительный системный воспалительный ответ, в котором ключевую роль кроме хронической гипергликемии играют провоспалительные цитокины. Ряд авторов подчеркивают влияние интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-8) в патогенезе ХСН у пациентов после COVID-19, что согласуется с высокой предикторной значимостью ИЛ-8 в рамках представленного исследования [16]. Согласно литературным источникам, ИЛ-8 ассоциируется с тяжелым течением постковидного синдрома, развитием одышки и эндотелиальной дисфункции [16]. Эксперименты in vitro, проведенные A. Sharma и соавт. [17] на кардиомиоцитах, выделенных из плюрипотентных стволовых клеток человека, продемонстрировали способность SARS-CoV-2 инфицировать клетки миокарда и вызывать их апоптоз. При этом было установлено, что прямое вирусное воздействие на кардиомиоциты сопровождается повышением экспрессии ряда белков, включая NT-proBNP, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО [18]. ИЛ-8, как отмечают C. Schultheiß и соавт., выступает в качестве профиброзного фактора, оказывающего прямое влияние на кардиомиоциты. Повышенный уровень этого цитокина может свидетельствовать о продолжающемся повреждении тканей в постковидном периоде, играющем ключевую роль в формировании долгосрочных последствий COVID-19 [19].

Точные механизмы развития сердечно-сосудистой патологии, включая ХСН, в постковидном периоде остаются недостаточно изученными и требуют дальнейших масштабных исследований с длительным периодом наблюдения.

Выводы

Показатели HbA1c, ХС-ЛПНП, ИЛ-8, наряду с ИБС, имеют высокую прогностическую значимость в развитии ХСН у пациентов, перенесших поражение легких при COVID-19. Мониторинг показателей углеводного обмена, таких как HbA1c, ХС-ЛПНП, ИЛ-8, является важным аспектом в управлении сердечно-сосудистыми рисками у пациентов, перенесших COVID-19. Модель прогноза может быть использована в практическом здравоохранении, что, в свою очередь, позволит снизить тяжесть сердечно-сосудистых осложнений.

Литература / References

1. Alvarez-Garcia J., Jaladanki S., Rivas-Lasarte M., Cagliostro M., Gupta A., Joshi A. et al. New heart failure diagnoses among patients hospitalized for COVID-19. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2021;(77):2260–2262. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.03.006
2. Масалкина О.В., Козиолова Н.А., Сюзева Н.М. Распространенность и характеристика впервые выявленной хронической сердечной недостаточности у больных с одышкой, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5385. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5385
Masalkina O.V., Koziolova N.A., Syuzeva N.M. Prevalence and characteristics of newly diagnosed chronic heart failure in patients with shortness of breath who have had a new coronavirus infection. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5385. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5385
3. Карасева А.А., Худякова А.Д., Гарбузова Е.В., Рагино Ю.И., Логвиненко И.И. Степени тяжести постковидного синдрома: систематический обзор. *Архивъ внутренней медицины*. 2023;13(6):422–435. https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-6-422-435
Karaseva A.A., Khudiakova A.D., Garbuzova E.V., Ragino Yu.I., Logvinenko I.I. Severity of Postcovid Syndrome: A Systematic Review. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2024;13(6):422 (In Russ.). https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-6-422-435
4. Man D.E., Andor M., Buda V., Kundnani N.R., Duda-Seiman D.M., Craciun L.M. et al. Insulin Resistance in Long COVID-19 Syndrome. *J. Pers. Med.* 2024;14(9):911. https://doi.org/10.3390/jpm14090911
5. Tandon P., Abrams N.D., Avula L.R., Carrick D.M., Chander P., Divi R.L. et al. Unraveling links between chronic inflammation and long COVID: Workshop Report. *J. Immunol*. 2024;(212):505–512. https://doi.org/10.4049/jimmunol.2300804
6. Zadeh F.H., Wilson D.R., Agrawal D.K. Long COVID: complications, underlying mechanisms, and treatment strategies. *Arch. Microbiol. Immunol*. 2023;(7):36–61. PMID: 37388279.
7. Goel V., Raizada A., Aggarwal A., Madhu S.V., Kar R., Agrawal A. et al. Long-term persistence of COVID-induced hyperglycemia: a cohort study. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2024;(110):512–517. https://doi.org/10.4269/ajtmh.22-0695
8. Olumuyide E., Agwuegbo C.C., Ahmed E.N. Exploring the heart failure connection in long COVID patients: a narrative review. *Cureus*. 2024;16(4):58694. https://doi.org/10.7759/cureus.58694
9. La Roi-Teeuw H.M., van Smeden M., Geersing G.J., Klungel O.H., Rutten F.H., Souverein P.C. et al. Incidence and individual risk prediction of post-COVID-19 cardiovascular disease in the general population: a multivariable prediction model development and validation study. *Eur. Heart J. Open*. 2023;3(6):101. https://doi.org/10.1093/ehjopen/oead101
10. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3
11. Conte C., Cipponeri E., Roden M. Diabetes mellitus, energy metabolism, and COVID-19. *Endocr. Rev*. 2024;(45):281–308. https://doi.org/10.1210/endrev/bnad032
12. Wong N.D., Sattar N. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention. *Nat. Rev. Cardiol*. 2023;(20):685–695. https://doi.org/10.1038/s41569-023-00877-z

13. Menezes D.C., Lima P.D.L., Lima I.C., Uesugi J.H.E., Vasconcelos P.F.D.C., Quaresma J.A.S. et al. Metabolic profile of patients with long COVID: a cross-sectional study. *Nutrients*. 2023;(15):1197. https://doi.org/10.3390/nu15051197
14. Durrington P. Blood lipids after COVID-19 infection. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(2):68–69. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00389-8
15. Liu T., Kang H. The risk factors for long term cardiovascular symptoms in patients after coronavirus disease 2019 infection. *Ann. Med.* 2024;56(1):2407065. https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2407065
16. Tilikete C., Zamali I., Meddeb Z., Kharroubi G., Marzouki S., Dhaouadi T. et al. Exploring the landscape of symptom-specific inflammatory cytokines in post-COVID syndrome patients. *BMC Infect. Dis.* 2024;24:1337. https://doi.org/10.1186/s12879-024-10222-5
17. Sharma A., Garcia G. Jr., Wang Y., Plummer J.T., Morizono K., Arumugaswami V. et al. Human iPSC-derived cardiomyocytes are susceptible to SARS-CoV-2 infection. *Cell Rep. Med*. 2020;1(4):100052. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100052
18. Sukosd E.I., Kundnani N.R., Moise H.E., Stelian M., Bodea O.M., Minodoara A. Quality of life of chronic heart failure patients during and after COVID-19: Observational study using EuroQoL-visual analogue scales. *Med. Sci. Monit*. 2024;(30):943301. https://doi.org/10.12659/MSM.943301
19. Schultheiß C., Willscher E., Paschold L., Gottschick C., Klee B., Bosurgi L. et al. Liquid biomarkers of macrophage dysregulation and circulating spike protein illustrate the biological heterogeneity in patients with post-acute sequelae of COVID-19. *J. Med. Virol*. 2023;95(1):28364. https://doi.org/10.1002/jmv.28364

Информация о вкладе авторов

Редькина И.Н., Суплотова Л.А., Бессонова М.И., Ярославская Е.И., Авдеева К.С., Петелина Т.И. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала обзор литературы, перевод на английский язык, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Редькина И.Н., Суплотова Л.А., Бессонова М.И. – написание текста.

Редькина И.Н., Суплотова Л.А., Бессонова М.И., Авдеева К.С., Петелина Т.И. – анализ материала, статистическая обработка.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Редькина Ирина Николаевна, эндокринолог, аспирант кафедры терапии ИНПР с курсом эндокринологии, Тюменский ГМУ Минздрава России; врач-эндокринолог, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского НИМЦ, Тюмень, Россия, http://orcid.org/0000-0003-0466-7059.

E-mail: irina.redk@mail.ru.

Суплотова Людмила Александровна, д-р мед. наук, профессор, заведующий курсом эндокринологии, кафедра терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, Россия, http://orcid.org/0000-0001-9253-8075.

E-mail: suplotovala@mail.ru.

Бессонова Марина Игоревна, канд. мед. наук, директор Тюменского кардиологического научного центра, заслуженный врач РФ, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского НИМЦ, Тюмень, Россия, http://orcid.org/0000-0002-2686-3715.

E-mail: cardio-tmn@tnimc.ru.

Авдеева Ксения Сергеевна, канд. мед. наук, заведующий лабораторией реабилитации и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского НИМЦ, Тюмень, Россия, http://orcid.org/0000-0002-2134-4107.

E-mail: avdeevaks@infarkta.net.

Ярославская Елена Ильинична, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией инструментальной диагностики, учебно-методического отдела Тюменского кардиологического научного центра, врач ультразвуковой диагностики, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского НИМЦ, Тюмень, Россия, http://orcid.org/0000-0003-1436-8853.

E-mail: yaroslavskayae@gmail.com.

Петелина Татьяна Ивановна, д-р мед. наук, профессор, кафедра учебно-методической работы, заведующий лабораторией клинической диагностики и молекулярно-генетических исследований, заместитель директора по научной работе, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского НИМЦ, Тюмень, Россия, http://orcid.org/0000-0001-6251-4179.

E-mail: petelina@infarkta.net.

Редькина Ирина Николаевна, e-mail: irina.redk@mail.ru.

Поступила 07.02.2025;
рецензия получена 30.05.2025;
принята к публикации 02.06.2025.

Information on author contributions

Redkina I.N., Suplotova L.A., Bessonova M.I., Yaroslavskaya E.I, Avdeeva K.S., Petelina T.I. – study concept and design, collection and processing of material, literature review, translation into English, editing, approval of the final version of the article.

Redkina I.N., Suplotova L.A., Bessonova M.I. – manuscript writing

Redkina I.N., Suplotova L.A., Bessonova M.I., Avdeeva K.S., Petelina T.I. – material analysis, statistical processing.

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

Information about the authors

Irina N. Redkina, Endocrinologist, Graduate Student, Department of Therapy with a Course in Endocrinology, TSMU; Endocrinologist of Tyumen Cardiology Research Center – Branch of the Tomsk NRMC, Tyumen, Russia, http://orcid.org/0000-0003-0466-7059.

E-mail: irina.redk@mail.ru.

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Endocrinology Course of Therapy Postgraduate Education Department, TSMU, Tyumen, Russia, http://orcid.org/0000-0001-9253-8075.

E-mail: suplotovala@mail.ru.

Marina I. Bessonova, Dr. Sci. (Med.), Honored Doctor of the Russian Federation, Director, Tyumen Cardiology Research Center – Branch of the Tomsk NRMC, Tyumen, Russia, http://orcid.org/0000-0002-2686-3715.

E-mail: cardio-tmn@tnimc.ru.

Ksenia S. Avdeeva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Rehabilitation and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center – Branch of the Tomsk NRMC, Tyumen, Russia, http://orcid.org/0000-0002-2134-4107.

E-mail: avdeevaks@infarkta.net.

Elena I. Yaroslavskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Instrumental Diagnostics, Educational and Methodological Department, Ultrasound Diagnostics Physician, Tyumen Cardiology Research Center – Branch of the Tomsk NRMC, Tyumen, Russia, http://orcid.org/0000-0003-1436-8853.

E-mail: yaroslavskayae@gmail.com.

Tatyana I. Petelina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Educational and Methodological Work, Head of the Laboratory of Clinical Diagnostics and Molecular Genetic Research, Deputy Director for Research, Tyumen Cardiology Research Center – Branch of the Tomsk NRMC, Tyumen, Russia, http://orcid.org/0000-0001-6251-4179.

E-mail: petelina@infarkta.net.

Irina N. Redkina, e-mail: irina.redk@mail.ru.

Received 07.02.2025;
review received 30.05.2025;
accepted for publication 02.06.2025.

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-92-103
УДК 616.12-073.7-047.44-053.2-07-08

Анализ причин изменений сегмента ST на электрокардиограмме у детей: подходы к диагностике и лечению

О.Ю. Джаффарова, Л.И. Свинцова, Т.А. Созинова, А.В. Врублевский, К.В. Завадовский, М.О. Гуля, Е.О. Картофелева, Е.В. Якимова

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. Изменения сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) могут наблюдаться как у вполне здоровых детей, так и у детей с органической патологией миокарда. В настоящее время отсутствуют рекомендации по ведению педиатрических пациентов с документированными изменениями сегмента ST.

Цель исследования: анализ клинических данных, верификация причин изменений сегмента ST на ЭКГ, определение диагностических и лечебных подходов.

Материал и методы. В исследование были включены 22 пациента с изменениями сегмента ST и зубца T по данным стандартной ЭКГ. Медиана возраста на момент госпитализации составила 15 лет. Всем пациентам проведено суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ), велоэргометрия (ВЭМ), стандартная траснсторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), диагностический лабораторный скрининг, который включал определение липидного спектра, анализ электролитов (натрий, калий, кальций), оценку маркеров повреждения и воспаления миокарда. В случае выявления отклонений проводилось дополнительное диагностическое обследование: мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий (МСКТ-коронарография), перфузионная сцинтиграфия миокарда (ПСМ) и стресс-ЭхоКГ.

Результаты. Обследованы 22 пациента с изменениями сегмента ST на ЭКГ покоя. В двух случаях причиной изменений сегмента ST была недифференцированная кардиомиопатия. Оба пациента были асимптомными, один из них спортсмен. В восьми случаях изменения сегмента ST и зубца T на ЭКГ были расценены как проявления вегетативной дисфункции на фоне сопутствующей патологии. Аномалии хода и аномалии развития коронарных артерий, включая мышечные мостики (ММ) и аномалии отхождения коронарных сосудов, были выявлены у 12 обследованных пациентов, в том числе у двух пациентов с синдромом и феноменом Вольфа – Паркинсона – Уайта (WPW) у которых, после радиочастотной аблации (РЧА) дополнительных путей сохранялись изменения сегмента ST, и у трех детей-спортсменов. На основании проведенного обследования одной пациентке с выявленной аномалией коронарных артерий была проведена хирургическая коррекция. Пяти пациентам назначена медикаментозная терапия β-блокаторами.

Заключение. Изменения сегмента ST на ЭКГ требуют особого внимания. Стандартные ЭКГ и ЭхоКГ имеют ограничения в диагностике аномалий коронарных артерий. Обязательным методом дообследования являются пробы с физической нагрузкой. В случае подозрений на ишемический характер изменений крайне важно исключить аномалии коронарных артерий с помощью дополнительных методов обследования, важнейшим из которых является МСКТ-коронарография. Вспомогательное значение имеют инвазивная коронароангиография, ПСМ, стресс-ЭхоКГ.

Ключевые слова:	изменение сегмента ST; нарушение реполяризации; мышечные мостики и аномалии коронарных артерий; МСКТ-коронарография; дети.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 208 от 20.01.2021 г.) Информированное согласие на проведение исследования было подписано пациентами или родителями пациентов.
Для цитирования:	Джаффарова О.Ю., Свинцова Л.И., Созинова Т.А., Врублевский А.В., Завадовский К.В., Гуля М.О., Картофелева Е.О., Якимова Е.В. Анализ причин изменений сегмента ST на электрокардиограмме у детей: подходы к диагностике и лечению. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(2):92–103. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-92-103

Джаффарова Ольга Юрьевна, e-mail: oyd@cardio-tomsk.ru.

Assessment of ST segment changes on ECG in children: approaches to diagnosis and treatment

Olga Yu. Dzhaffarova, Lilya I. Svintsova, Tatyana A. Sozinova, Alexander V. Vrublevsky, Konstantin V. Zavadovsky, Marina O. Gulya, Elena O. Kartofeleva, Evgenia V. Yakimova

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

Introduction. ST segment changes can be observed both in completely healthy children and in children with organic myocardial pathology. Currently, there are no recommendations for the management of pediatric patients with documented ST segment changes on the ECG.

Aim: To analyze clinical data, identify causes of ST segment changes on the ECG and determine diagnostic algorithms for treatment tactics.

Material and Methods. The study included 22 patients with ST segment and T wave changes according to standard ECG. All patients underwent daily ECG monitoring, exercise stress test, standard Echo. Diagnostic laboratory screening included determination of lipid spectrum, electrolyte analysis (sodium, potassium, calcium), assessment of markers of myocardial damage and inflammation. In case of deviations, additionally MSCT coronary angiography, myocardial perfusion scintigraphy and stress echocardiography were performed.

Results. 22 patients with ST segment changes on the ECG were examined. In two cases, the cause of ST segment changes was undifferentiated cardiomyopathy. Both patients were asymptomatic, one of them was an athlete. In eight cases, ST segment and T wave changes on the ECG were assessed as manifestations of autonomic dysfunction against the background of concomitant pathology. Anomalies of the course and development of the coronary arteries, including muscular bridges (MB) and anomalies of the origin of the coronary vessels, were detected in 12 examined patients, including two patients with Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrome and phenomenon, in whom ST segment changes persisted after radiofrequency ablation (RFA) and in three sportsmen. Based on the examination, one patient with an identified anomaly of the coronary arteries underwent surgical correction. Five patients were prescribed drug therapy with β-blockers.

Conclusion. ST segment changes on the ECG require special attention. Standard ECG and echocardiography have limitations in diagnosing coronary artery anomalies. A mandatory method of additional examination is physical exercise tests. In case of suspicion of an ischemic nature of changes, it is extremely important to exclude coronary artery anomalies using additional examination methods, the most important of which is MSCT coronary angiography, invasive coronary angiography, myocardial perfusion scintigraphy, stress echocardiography are of auxiliary importance.

Keywords:	ST segment changes; repolarization abnormalities; muscular bridges; coronary artery anomaly; MSCT coronary angiography; children.
Funding:	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
Compliance with ethical standards:	the study was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC (protocol No. 208 from 20.01.2021). Informed consent was preliminary obtained from all study participants and their parents.
For citation:	Dzhaffarova O.Yu., Svintsova L.I., Sozinova T.A., Vrublevsky A.V., Zavadovsky K.V., Gulya M.O., Kartofeleva E.O., Yakimova E.V. Assessment of ST segment changes on ECG in children: approaches to diagnosis and treatment. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(2):92–103. https://doi.org/ 10.29001/2073-8552-2025-40-2-92-103

Актуальность

Термин «нарушения процессов реполяризации» часто встречается при описании электрокардиограммы (ЭКГ) у детей и подростков. Однако еще не накоплено достаточного количества данных, касающихся длительных динамических наблюдений за такими пациентами. Случаи нарушений реполяризации сердца могут наблюдаться как у вполне здоровых детей, так и у детей с органической патологией миокарда [1, 2]. В настоящее время отсутствуют рекомендации по ведению пациентов детского возраста с диагностированными нарушениями реполяризации на ЭКГ, что подчеркивает важность этой темы. Несвоевременное обращение к специалистам может привести к упущению значимых изменений, которые являются предвестниками более серьезных сердечно-сосудистых заболеваний.

Стандартная 12-канальная ЭКГ и суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ) являются широко используемыми инструментами для базовой оценки состояния сердца у детей. Однако оценка изменений ST по СМЭКГ у детей вызывает неоднозначную интерпретацию результатов и зачастую не подвергается анализу. Данных о нарушении процессов реполяризации сердца и ее нормальных вариантах у здоровых детей недостаточно [1]. С одной стороны, с учетом пристального внимания к наследственным каналопатиям период реполяризации сердца находится в центре внимания, с другой стороны, изменения сегмента ST нередко недооценены и могут быть упущены, особенно на фоне первичных диагнозов нарушений ритма (каналопатии, синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта (WPW)).

Физиологическое значение изменений сегмента ST заключается в следующем: в трансмембранном потенциале действия точка J соответствует пику трансмембранного потенциала (фаза 1). В это время заканчивается процесс возбуждения миокарда и начинается фаза реполяризации. Таким образом, по положению этой точки четко разграничиваются процессы деполяризации и реполяризации. Сдвиг точки J отражает наличие тока повреждения субэндокардиального или субэпикардиального направления. Если сегмент ST наклонен косо вниз или горизонтально снижен, то подозревается ишемический характер сдвигов. Нарушения процессов реполяризации проявляются на ЭКГ в виде патологических изменений сегмента ST и зубца T. Подъемы сегмента ST до 1 мм или депрессии до 0,5 мм относительно изолинии интервала PQ могут быть доброкачественными и могут встречаться в детском возрасте во всех отведениях [2]. Традиционно депрессия сегмента ST ассоциируется с острыми коронарными синдромами. В то же время необходимо учитывать, что этот ЭКГ-паттерн также может быть обнаружен у пациентов с неишемическими событиями, такими как блокада левой ножки пучка Гиса, гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), и при функционировании дополнительного предсердно-желудочкового соединения (ДПЖС). Изменения сегмента ST зачастую вызывают обеспокоенность в отношении ишемии миокарда и, следовательно, требуют применения дополнительных диагностических алгоритмов, включающих стресс-эхокардиографию (ЭхоКГ), мультиспиральную компьютерную томографию коронарных артерий (МСКТ-коронарография), перфузионную сцинтиграфию миокарда (ПСМ), магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Цель работы: анализ клинических данных, верификация причин изменений сегмента ST на ЭКГ, определение диагностических и лечебных подходов.

Материал и методы

Характеристика пациентов

В данное проспективное наблюдательное исследование были включены 22 пациента с изменениями сегмента ST и зубца T (отрицательный зубец T, депрессия сегмента ST, элевация сегмента ST), согласно данным стандартной ЭКГ. Все пациенты находились на обследовании и лечении в НИИ кардиологии Томского НИМЦ с 2022 по 2024 гг. Средний возраст на момент госпитализации – 15 лет [12; 16] (диапазон – от 8 до 17 лет). В таблице 1 представлены данные о применении у пациентов рутинных и специальных методов диагностики.

Таблица 1. Методы диагностики пациентов с нарушениями реполяризации

Table 1. Methods of diagnostics of patients with repolarization disorders

Показатели	Пациенты, *n* (%)
Лабораторные исследования:	
Биохимический анализ крови (липидный спектр), *n* (%)	13 (59)
Кардиоспецифические маркеры (КФК МВ, тропонин I), *n* (%)	20 (90,9)
Электролиты крови, *n* (%)	14 (63,6)
Инструментальные исследования:	
ЭКГ	22 (100)
ЭхоКГ	22 (100)
СМЭКГ	22 (100)
ВЭМ	20 (90,9)
МСКТ-коронарография	18 (81,8)
ПСМ	14 (63,6)
Стресс-ЭхоКГ	3 (13,6)
УЗИ сонных артерий	9 (40,9)
МРТ сердца	4 (18,1)

Примечание: ЭКГ – электрокардиограмма, СМЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ, ВЭМ – велоэргометрия, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ПСМ – перфузионная сцинтиграфия миокарда, ЭхоКГ – эхокардиография, УЗИ – ультразвуковое исследование, МРТ – магнитно-резонансная томография.

Методы исследования

Электрокардиография

В каждом клиническом случае пациентам проводился детальный анализ ЭКГ по записи в 12 отведениях на скорости записи 50 мм/с по общепринятому протоколу. В качестве показателей ЭКГ-нормы принимались значения, полученные в ходе основных мировых популяционных скринингов ЭКГ у детей[1]. Так как у детей нет достоверных критериев для оценки ишемического поражения миокарда, использовались критерии для взрослых. Пациенты, у которых исходно в вертикальном положении либо на фоне нагрузки была зарегистрирована горизонтальная либо косонисходящая депрессия ST более 1,0 мм через 0,04 с после точки J комплекса QRS мм в 2 и более смежных отведениях, были отобраны для дополнительного обследования, чтобы исключить аномалии коронарных артерий, заболевания миокарда. В качестве базовой линии для определения амплитуды изменений сегмента ST использовались интервал TP и интервал PR в случае высокой частоты сердечных сокращений [2].

Суточное мониторирование ЭКГ

СМЭКГ выполнялось с использованием системы Schiller 300 по общепринятой методике. Анализ результатов проводился в соответствии со стандартным протоколом и дополнительным использованием программы анализа сегмента ST[2].

[1] Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Киселева И.И., Федина И.И., Беспорточный Д.А., Дмитриева А.В., Зокиров Н.З. Нормативные параметры ЭКГ у детей. Методические рекомендации. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2018:20.
[2] Там же.

Эхокардиография

Для оценки внутрисердечной гемодинамики использовалась ультразвуковая диагностическая система Affinity 70cv (Philips). Для измерения основных размеров и объемов камер сердца, показателей внутрисердечной гемодинамики применялись стандартные способы и позиции. У всех пациентов оценивалась анатомия устьев коронарных артерий.

Велоэргометрия

Исследование проводилось с использованием непрерывно ступенчато-возрастающего метода дозирования физической нагрузки. Мощность первоначальной нагрузки составляла 0,5 Вт/кг с ее увеличением на каждой последующей ступени на 0,5 Вт/кг. Длительность каждой ступени составляла 3 мин. Проба проводилась до достижения субмаксимальной частоты сердечных сокращений в зависимости от возраста пациента или до появления клинических, электрокардиографических, гемодинамических признаков положительной пробы. Мониторирование ЭКГ и контроль за состоянием больного осуществлялись непрерывно в течение всей нагрузки[3].

Перфузионная сцинтиграфия миокарда

ПСМ выполнялась по двухдневному протоколу «нагрузка / покой». В качестве стресс-теста была использована велоэргометрия. На пике стресс-теста внутривенно вводился радиофармпрепарат (РФП) 99mTc-МИБИ (Технетрил) в дозе 3 МБк/кг веса, через 90 мин после инъекции РФП выполнялась регистрация сцинтиграмм в томографическом режиме (однофотонно-эмиссионная компьютерная томография) с ЭКГ-синхронизацией 16 кадров на сердечный цикл и КТ-коррекцией аттенуации. Включение РФП в миокард ЛЖ оценивалось с использованием 17-сегментарной модели ЛЖ, учитывая такие стандартные показатели, как дефект перфузии на фоне стресс-теста (summed stress score, SSS), в условиях покоя (summed rest score, SRS), а также разница этих показателей (summed difference score, SDS), который является паттерном ишемических изменений в миокарде ЛЖ. При регистрации нормального результата нагрузочной ПСМ исследование в условиях функционального покоя не проводилось в целях минимизации лучевой нагрузки на пациента [3].

МСКТ-коронарография

Показаниями к выполнению МСКТ-коронарографии являлись усугубление депрессии сегмента ST при проведении теста с физической нагрузкой и появление симптомов кардиалгий, связанных с физической нагрузкой.

Все исследования проводились на компьютерном томографе Revolution EVO с 64-рядным детектором (GE Healthcare, США). Для контрастирования коронарного русла использовался рентгеноконтрастный препарат Ультравист 370 (Байер, Германия) в объеме из расчета 1 мл/кг веса пациента и скоростью введения 3–5 мл/с. Диапазон сканирования был ограничен областью от бифуркации трахеи до нижнего края сердца. Сканирование выполнялось в спиральном режиме с ЭКГ-синхронизацией и использованием автоматических программ модуляции силы тока для оптимизации эффективной дозы излучения. Полученные изображения реконструировались в 75% фазе сердечного цикла с толщиной среза 0,625 мм и межсрезовым интервалом 0,625 мм. Готовые реконструированные изображения обрабатывались на рабочей станции Advantage Workstations 4.7 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) в программе Auto Coronary Analysis.

Статистический анализ

Для обработки данных были использованы только методы описательной статистики. Статистическую обработку проводили в пакете STATISTICA 10.0 (StatSoftInc, Tusla, OK, USA). Возраст детей представлен медианой и интерквартильным промежутком, Me [Q1; Q3], категориальные данные абсолютными и относительными частотами, n (%).

Результаты

За двухлетний период были обследованы 22 пациента с выявленными изменениями сегмента ST, которые были зарегистрированы на стандартной 12-канальной ЭКГ. Непосредственно по поводу нарушений реполяризации были госпитализированы 11 пациентов из 22: пять пациентов госпитализированы по поводу синдрома и феномена WPW, два – по поводу открытого артериального потока и по одному пациенту с суправентрикулярной экстрасистолией (СВЭС), желудочковой экстрасистолией (ЖЭС), нестойкими эпизодами суправентрикулярной тахикардии (СВТ) и желудочковой тахикардии (ЖТ). Все пациенты были с исходно нормальными гемодинамическими показателями, по данным стандартной ЭхоКГ, проведенной по месту жительства в других клиниках. В таблице 2 представлена клинико-демографическая характеристика обследованных детей.

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика обследованных детей

Table 2. Clinical and demographic characteristics of the examined children

Показатели	Пациенты, *n* (%)
Общее количество, *n*	22
Мужской пол, *n* (%)	10 (45,5)
Женский пол, *n* (%)	12 (54,5)
Возраст на момент госпитализации, лет	15 [12; 16]
Пациенты с жалобами: – на колющие/давящие/ноющие боли в области сердца, *n* (%)	8 (36,3)
– на учащенное сердцебиение, *n* (%)	4 (18,1)
– на снижение переносимости нагрузки, *n* (%)	1 (4,5)
Асимптомные пациенты, *n* (%)	9 (40,9)
Пациенты с факторами риска: – спортсмены, *n* (%)	6 (27,2)
– ожирение, *n* (%)	3 (13,6)
– ВСС в семье, *n* (%)	2 (9)
– дислипидемия, *n* (%)	4 (18,1)

Примечание: ВСС – внезапная сердечная смерть.

У большинства пациентов нарушения процессов реполяризации на ЭКГ были случайно обнаружены в ходе

[3] Михайлов В.М. Нагрузочное тестирование под контролем ЭКГ: велоэргометрия, тредмилл-тест, степ-тест, ходьба. Иваново: А-Гриф; 2005:440.

 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-92-103

планового медицинского осмотра. Из 22 обследованных детей восемь пациентов жаловались на давящие, колющие или ноющие боли в области сердца, а у четырех наблюдались случаи учащенного сердцебиения, девять детей были асимптомны.

Среди наших пациентов шесть детей активно занимались спортом и были временно отстранены от тренировок в связи с выявленными изменениями на ЭКГ, при этом трое пациентов предъявляли жалобы на дискомфорт и давящие боли за грудиной.

Признаки функционирования ДПЖС были диагностированы у пяти пациентов: в двух случаях – синдром WPW с зарегистрированными приступами тахикардии, в трех случаях – феномен WPW.

Биомаркеры повреждения миокарда оценивались у 20 пациентов, все они (КФК, КФК МВ, масса КФК МВ, количественный тропонин I) были в норме.

Согласно результатам стандартной ЭКГ в покое, более чем у 20% пациентов был зарегистрирован отрицательный зубец Т в отведениях II, III и avF. У половины обследуемых пациентов наблюдалась депрессия сегмента ST в грудных отведениях V4–V6, среди которых были пациенты, занимавшиеся спортом. В то же время элевация сегмента ST в отведениях II, AVF и V4–V6 была зафиксирована лишь у 4,5% пациентов.

В таблице 3 представлены варианты нарушений процессов реполяризации и отведения ЭКГ, в которых они зарегистрированы у обследованных пациентов.

Таблица 3. Нарушения процессов реполяризации у группы обследуемых пациентов на электрокардиограмме

Table 3. Disorders of repolarization processes in a group of examined patients on ECG

Отведения	Отрицательный зубец Т	Уплощенный зубец Т	Депрессия ST	Элевация ST
II	18,1%	9%	31,8%	4,5%
III	22,7%	4,5%	22,7%	–
avF	27,2%	4,5%	31,8%	4,5%
V4	13,6%	–	50%	4,5%
V5	13,6%	4,5%	50%	4,5%
V6	13,6%	4,5%	50%	4,5%

Примечание: ВСС – внезапная сердечная смерть.

На ВЭМ были направлены 20 пациентов. У трех из них по сравнению с исходной ЭКГ в покое при вертикальном положения тела регистрировалось усугубление депрессии сегмента ST до 3,5 мм, в связи с чем нагрузочная проба не проводилась. Это были пациенты с диагностированной впоследствии аномалией отхождения правой коронарной артерии от левого синуса Вальсальвы в первом случае, с интрамуральным ходом передней нисходящей артерии – во втором, признаками некомпактного миокарда ЛЖ в третьем случае. Таким образом, ВЭМ проведена 17 пациентам, у 14 из них наблюдалось усугубление депрессии сегмента ST.

Согласно результатам ВЭМ, 18 пациентам с исходными изменениями или усугублением исходных нарушений реполяризации и предъявлявшим жалобы на кардиалгии была проведена МСКТ-коронарная ангиография. В 12 случаях были выявлены аномалии развития коронарных артерий: у девяти детей были выявлены ММ, у трех – аномалии отхождения коронарных артерий, и у одного из них – сочетание аномального отхождения и ММ коронарной артерии.

Согласно результатам МСКТ-коронарографии, наибольшее количество случаев локализации ММ наблюдалось в области передней нисходящей артерии, которая была выявлена у пяти пациентов. Кроме того, у четырех пациентов зафиксирована локализация ММ в зоне диагональной артерии, а также у четырех пациентов — в зоне ветви тупого края. В таблице 4 представлены данные о локализации ММ у обследованных пациентов.

Таблица 4. Локализация мышечных мостиков, согласно данным МСКТ-коронарографии, у обследованных пациентов

Table 4. Localization of muscular bridges according to MSCT coronary angiography data in the examined patients

Локализация	Количество пациентов, $n = 9$
Левая коронарная артерия: – передняя нисходящая артерия и диагональные ветви – огибающая артерия и ветви тупого края	8 5 3
Правая коронарная артерия	1

Аномалии отхождения коронарных артерий были выявлены у трех пациентов. Первый пациент – аномальное отхождение правой коронарной артерии от левого синуса Вальсальвы, злокачественный вариант – в проксимальном сегменте артерия проходила между легочным стволом и аортой. Второй пациент – аномальное отхождение огибающей артерии от устья правой коронарной артерии, доброкачественный тип аномального отхождения КА. Третий случай – аномальное отхождение левой коронарной артерии от синотубулярного соединения без нарушения гемодинамики.

Среди пациентов с синдромом и феноменом WPW у двух из пяти детей после радиочастотной аблации (РЧА) ДПЖС сохранились изменения сегмента ST.

В первом случае это асимптомная 17-летняя пациентка, у которой диагностирован ММ в среднем сегменте передней нисходящей артерии. При проведении стресс-ЭхоКГ в покое нарушений локальной сократимости выявлено не было. На ЭКГ в покое регистрировалась депрессия ST до 2 мм во II, III, aVF, V4–V6. Выполнена нагрузка 90 Ватт, частота сердечных сокращений 162 уд/мин (80% от максимально возрастной нормы). Тест был прекращен в связи с усугублением депрессии до 3 мм от исходной ЭКГ. На пике пробы нарушений локальной сократимости не выявлено, сократительный резерв ЛЖ был нормальный, симптомов у пациентки не было. Таким образом, стресс-тест на выявление коронарной недостаточности был положительным по ЭКГ и отрицательным по ЭхоКГ и клиническим критериям.

Второй клинический случай – девочка П. 12 лет с синдромом WPW. В течение пяти лет предъявляла жалобы на колющие боли в области сердца в покое и при физической нагрузке, приступы учащенного сердцебиения. При попытке проведения ВЭМ в ортоположении до начала нагрузочного теста выявлена депрессия сегмента ST до 3,5 мм в отведениях II, III, avF, V2-V6. (рис. 1А). После проведения ВСЭФИ РЧА признаки синдрома WPW не регистрировались, но сохранялась депрессия сегмента ST до 1 мм в левых грудных отведениях. При проведении МСКТ-коронарной ангиографии диагностирована аномалия отхождения правой коронарной артерии от синоту-

булярного соединения над левым синусом Вальсальвы, проксимальный ход артерии следовал между легочным стволом и аортой – злокачественный межартериальный тип, далее ход артерии был типичный, в пределах разрешающей способности метода (рис. 1А, Б). При такой аномалии симптоматика усугубляется в вертикальном положении за счет компрессии коронарной артерии аортой и легочной артерией, что и имело место у нашей пациентки. С целью улучшения коронарного кровообращения и урежения частоты сердцебиения (для снижения потребления миокардом кислорода) пациентке была назначена медикаментозная терапия β-блокатором. Через 3 мес. была выполнена хирургическая коррекция: снятие «крыши» интрамурального сегмента правой коронарной артерии, формирование неоустья правой коронарной артерии в правом коронарном синусе. В данном случае интрамуральный ход правой коронарной артерии в дистальном сегменте являлся хирургической находкой.

Еще один клинический пример, 16-летняя пациентка Б. с феноменом WPW и жалобами на дискомфортные ощущения в грудной клетке при физических нагрузках. Согласно данным СМЭКГ, регистрировалась преходящая преэкзитация и транзиторная депрессия сегмента ST максимально до 3,3 мм (рис. 2А). РЧА не проводилась в связи с высоким риском полной АВ – блокады [4]. При проведении МСКТ-коронарография выявлены признаки глубокого ММ передней межжелудочковой артерии: глубина туннелированного сегмента составила 4 мм, протяженность – 37 мм; сужение до 1,3 мм и поверхностный ММ ветви тупого края с глубиной туннелированного сегмента 1,2 мм и протяженностью 60 мм (рис. 2Б). Учитывая вышеперечисленные данные, пациентке была назначена медикаментозная терапия – β-блокатор. На фоне проводимой медикаментозной терапии в условиях стационара пациентка отмечала улучшение самочувствия.

В группе пациентов, занимающихся спортом и временно отстраненных от тренировочного процесса, было шесть детей. Четырем пациентам была проведена МСКТ-коронарография. У трех пациентов в данной группе были выявлены изменения. В первом случае у пациента 17 лет с жалобами на синкопальные состояния и давящие боли в груди диагностировано высокое отхождение устьев левой и правой коронарных артерий от синотубулярного соединения без нарушения хода артерий. У двух других пациентов 12 и 17 лет, предъявлявших жалобы на снижение переносимости физических нагрузок и боли за грудиной сжимающего характера, в первом случае был выявлен поверхностный ММ передней нисходящей артерии, во втором – поверхностный ММ правой коронарной артерии. Все пациенты были отстранены от профессионального спорта, последнему был назначен β-блокатор.

Перфузионная томосцинтиграфия миокарда выполнена 14 пациентам. Только у одного пациента Т. – 17-летнего спортсмена с поверхностным ММ передней нисходящей артерии (рис. 3А) – были выявлены сцинтиграфические признаки стресс-индуцированной ишемии в апикальных и средних отделах передне-перегородочной области и нижне-верхушечной области ЛЖ (9%) (рис. 3Б). У остальных пациентов достоверных сцинтиграфических данных, свидетельствующих о нарушении миокардиальной перфузии, обнаружено не было.

Стресс-ЭхоКГ была выполнена трем пациентам. Из них у двух спортсменов с глубоким (2,2 мм) и протяженным (32 мм) ММ ПКА в дистальном сегменте в одном случае и косонисходящей депрессией ST 1,2–1,95 мм во II, III, avF, V4–V6 – в другом, коронарный резерв, по данным допплерографии, был в норме. У третьего пациента с ММ, диагностированным после РЧА ДПЖС, тест на выявление коронарной недостаточности оказался положительным по ЭКГ, при этом отрицательным по данным ЭхоКГ и клиническим критериям.

Среди всех наших пациентов в двух случаях причиной изменений сегмента ST была недифференцированная кардиомиопатия – некомпактный миокард ЛЖ. Оба пациента были асимптомными, один из них спортсмен. В восьми случаях изменения сегмента ST и зубца Т на ЭКГ были расценены как проявления вегетативной дисфункции на фоне сопутствующей патологии, выявленной при дополнительном обследовании, а именно ваготонии в виде элевации ST и высокоамплитудных положительных зубцов Т и симпатикотонии в виде косовосходящей депрессия ST и низкоамплитудных положительных зубцов Т. Следует обратить внимание на то, что у детей с астенической конституцией, имеющих вертикальное и полувертикальное положение электрической оси сердца, в покое лежа и сидя часто наблюдается косонисходящая депрессия ST и отрицательный или двухфазный зубец Т во II, III и avF отведениях на ЭКГ. Эти изменения являются электрофизиологической нормой.

Еще одним часто встречающимся изменением на нормальной ЭКГ покоя у детей с вегетативной дисфункцией является инверсия зубцов Т в грудных отведениях, особенно выраженная в положении сидя. При выполнении дозированной физической нагрузки на велоэргометре происходит, как правило, реверсия таких функциональных отрицательных зубцов Т. В то же время амплитуда отрицательных зубцов Т, связанных с органическими заболеваниями сердца, во время физической нагрузки становится, наоборот, более выраженной и длительно сохраняется в восстановительном периоде[4].

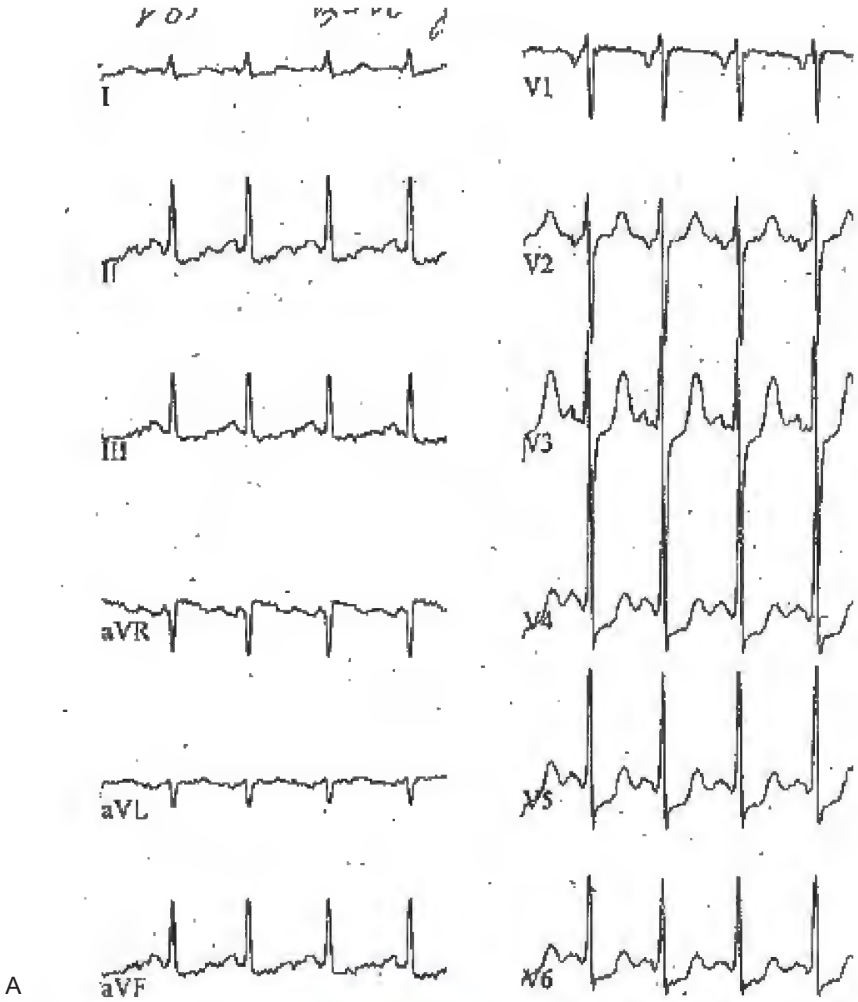
Таким образом, всем 22 пациентам с нарушениями процессов реполяризации на основании проведенного обследования была определена тактика лечения и наблюдения. Одной пациентке с выявленной аномалией коронарных артерий – отхождением правой коронарной артерии от левого синуса Вальсальвы, сопровождающимся злокачественным ходом правой коронарной артерии между аортой и легочным стволом, была проведена хирургическая коррекция. Пяти пациентам с диагностированными ММ, в том числе одному спортсмену, для снижения потребления миокардом кислорода была назначена медикаментозная терапия β-блокаторами. Остальные пациенты с диагностированными аномалиями хода коронарных артерий продолжили динамическое наблюдение.

Обсуждение

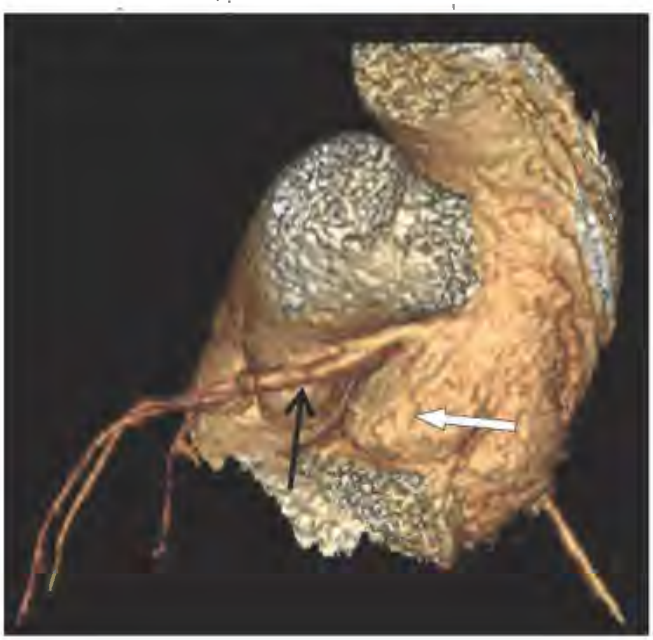
Нарушения процессов реполяризации при электрокардиографическом исследовании проявляются в виде патологических изменений сегмента ST и зубца Т. Несмотря на то, что подобные изменения чаще наблюдаются у взрослых, они также могут быть зарегистрированы у детей [2, 5, 6], что и представлено в данной публикации. Из

[4] Дощицин В.Л. Руководство по практической электрокардиографии. Москва: МЕД пресс-информ; 2013:408. ISBN 978-5-98322-892-4.

 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-92-103



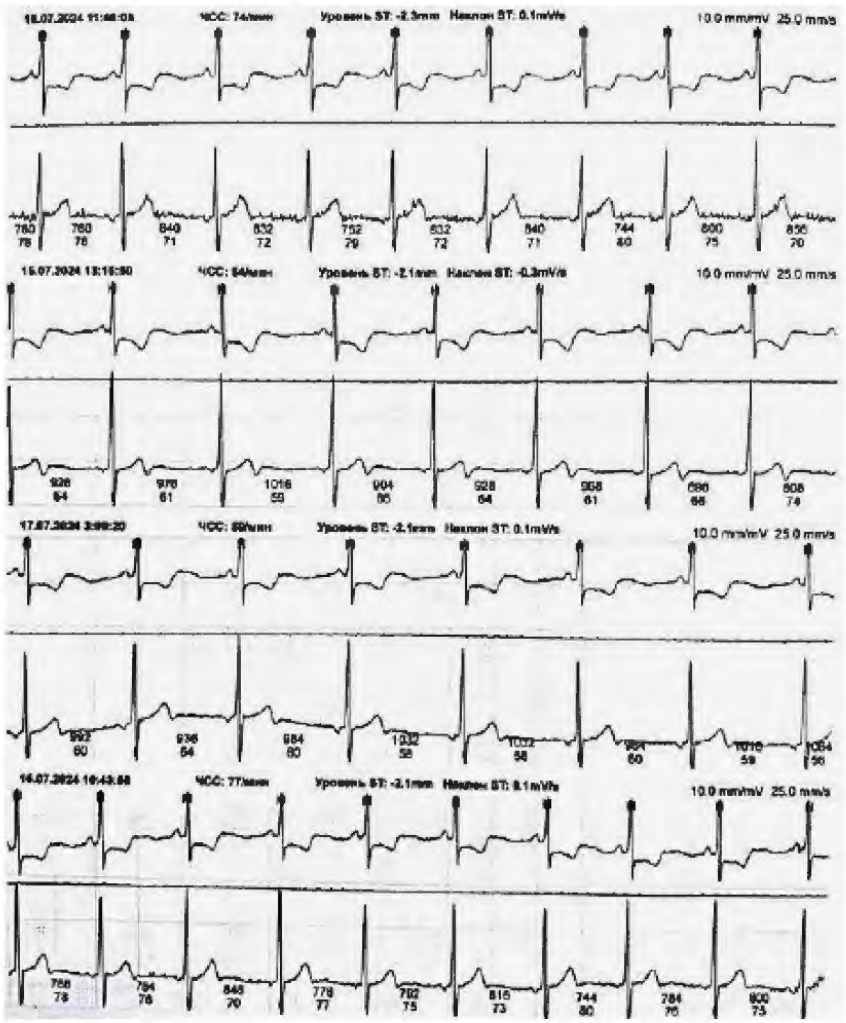
А



Б

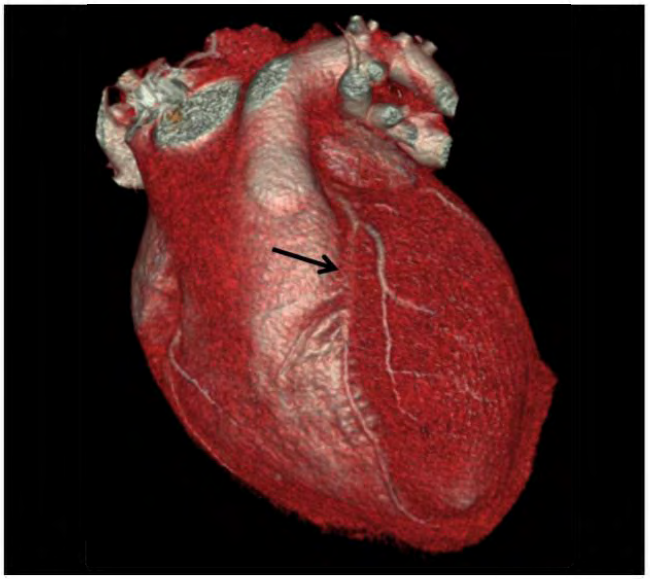
В

Рисунок 1. Пациентка П., 12 лет. 1А – Фрагмент ЭКГ при попытке проведения велоэргометрии, зарегистрирована депрессия сегмента ST до 3,5 мм в отведениях II, III, avF, V2–V6. 1Б, В – МСКТ-коронарография, 3D реконструкции, демонстрирующие аномальное отхождение правой коронарной артерии от некоронарного синуса Вальсальвы (белая стрелка) и ее дальнейший межартериальный ход (черная стрелка)
Figure 1. Patient P., 12 years old. 1A – ECG fragment during an attempt to perform exercise stress test; ST segment depression of up to 3.5 mm was recorded in leads II, III, avF, V2-V6. 1Б, В – MSCT coronary angiography, 3D reconstructions demonstrating the anomalous origin of right coronary artery from non-coronary sinus of Valsalva (white arrow) and its further interarterial course (black arrow)



А

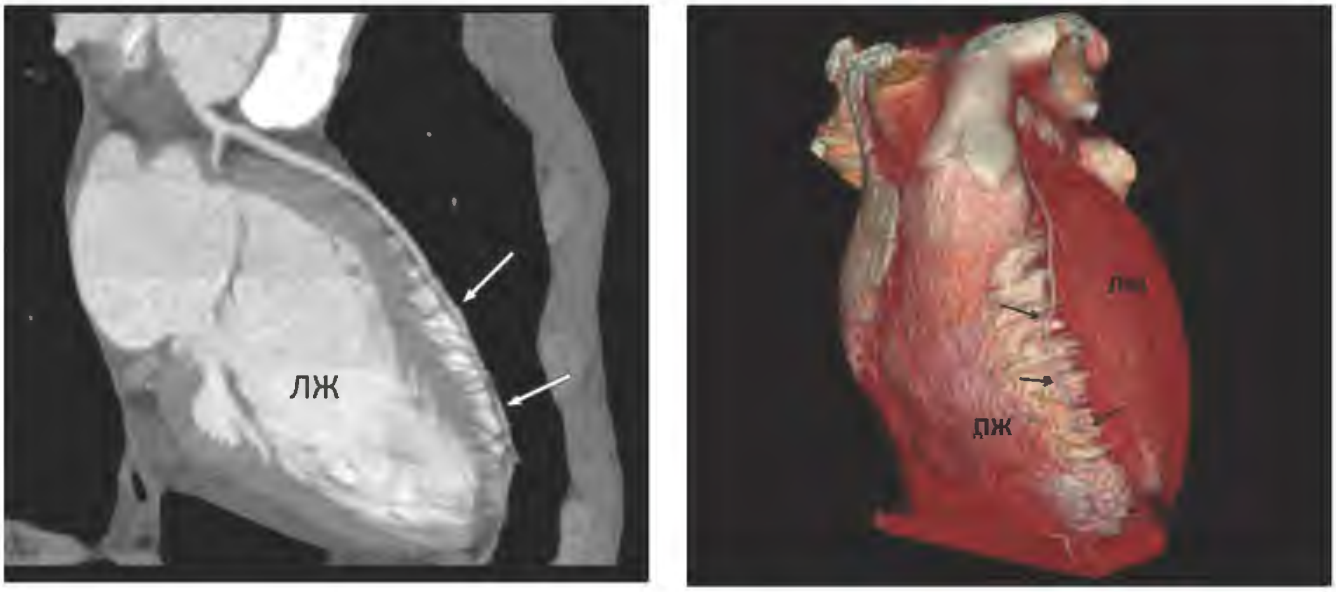
Б



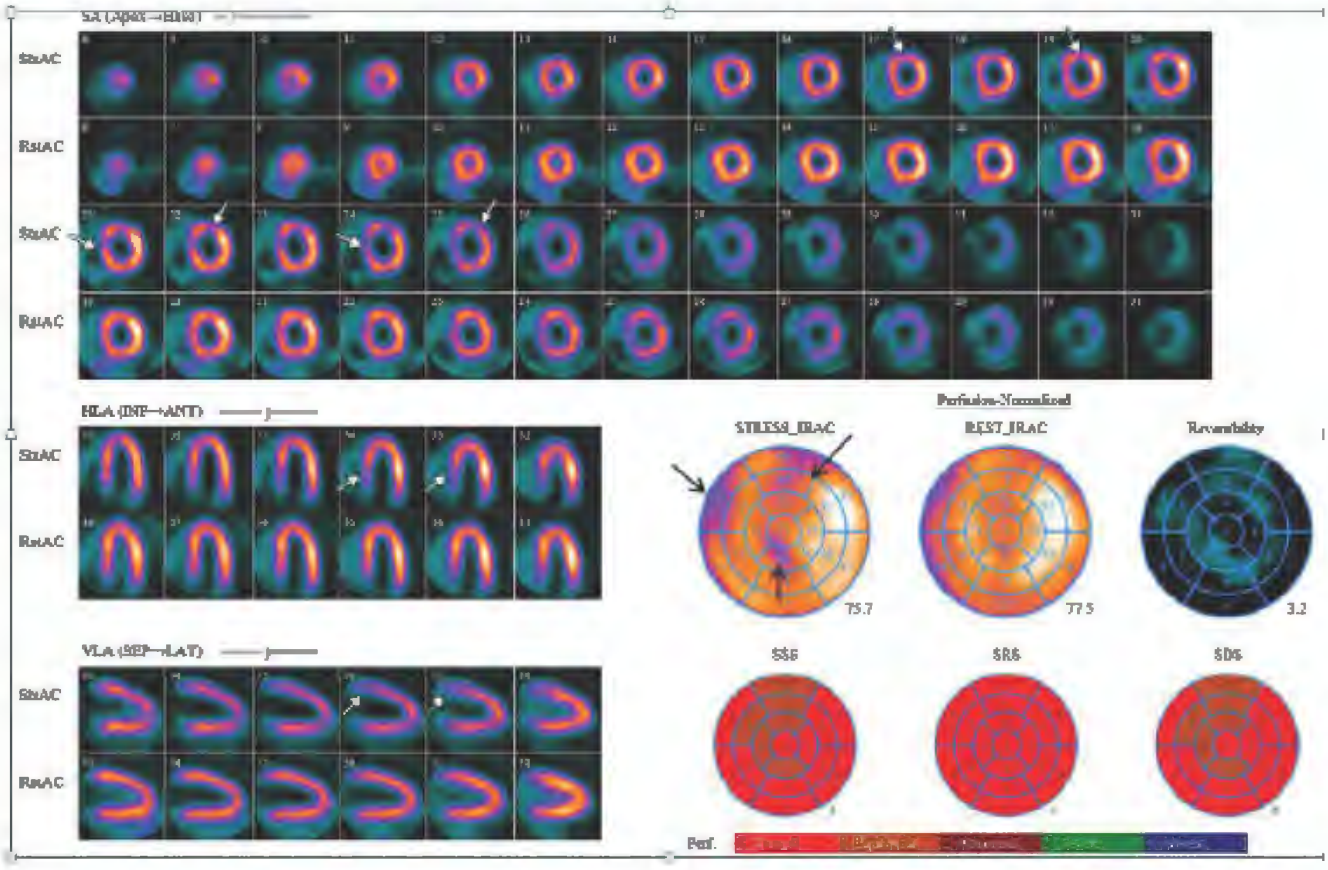
В

Рисунок 2. Пациентка Б., 16 лет. 2А – Фрагмент суточного мониторирования ЭКГ: преходящая преэкзитация без выраженного расширения QRS, транзиторная депрессия сегмента ST максимально до 2,3 мм; 2Б – МСКТ-коронарография: криволинейная реконструкция передней нисходящей артерии, глубокий мышечный мостик проксимального сегмента (белая стрелка); 2В – 3D реконструкция сердца: мышечный мостик передней нисходящей артерии (черная стрелка)
Figure 2. Patient B., 16 years old. 2A – Fragment of daily ECG monitoring: transient preexcitation without significant QRS widening, transient ST segment depression up to 2.3 mm maximum; 2B – MSCT coronary angiography: curvilinear reconstruction of the anterior descending artery, deep muscular bridge of the proximal segment (white arrow); 2B – 3D reconstruction of the heart: muscular bridge of the anterior descending artery (black arrow)

 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-92-103



А Б



В

Рисунок 3. Пациент Т, 17 лет П. 3А – МСКТ-коронарография: криволинейная реконструкция передней нисходящей артерии: средний и дистальный сегмент имеет субэпикардиальный ход над апикальными отделами перегородки и верхушкой правого желудочка (белые стрелки); 3Б – МСКТ-коронарография, 3D реконструкция сердца: поверхностный мышечный мостик передней нисходящей артерии (черные стрелки). 3В – перфузионная сцинтиграфия миокарда: определяется стресс-индуцированный дефект перфузии ~9% в средних и базальных отделах передне-перегородочной, переднебоковой и нижне-верхушечной области левого желудочка

Figure 3. Patient T., 17 years old. 3A – MSCT coronary angiography: curvilinear reconstruction of the anterior descending artery: the middle and distal segment have a subepicardial course above the apical parts of the septum and the apex of the right ventricle (white arrows); 3Б – MSCT coronary angiography, 3D reconstruction of the heart: superficial muscular bridge of the anterior descending artery (black arrows). 3B – Myocardial perfusion scintigraphy: a stress-induced perfusion defect of ~9% is determined in the middle and basal parts of the anterior septal, anterolateral and inferior apical regions of left ventricle

22 обследованных пациентов с нарушениями процессов реполяризации у 12 пациентов были выявлены аномалии коронарных сосудов: у восьми из них были выявлены ММ, у трех – собственно аномалии отхождения коронарных артерий, у одного – сочетание ММ с аномалией отхождения коронарной артерии.

Причины, которые вызывают изменения сегмента ST и зубца Т, следует разделить на две группы: первичные (при нормальных комплексах QRS) и вторичные (при патологических изменениях QRS) [2]. В свою очередь, первичные причины следует разделить на две подгруппы: кардиальные и экстракардиальные. К кардиальным причинам относятся ишемия миокарда, нарушения коронарного кровоснабжения (синдром Кавасаки) [2], воспалительные заболевания (миокардит, перикардит), кардиомиопатия Такоцубо [5], ММ. Экстракардиальными причинами являются нарушение электролитного баланса, нарушение метаболизма, эндокринные и нейромышечные заболевания, вегетативная дисфункция, явления конституциональной ваготонии и ваготонии спортсменов, влияние лекарственных средств (например, сердечных гликозидов). К вторичным причинам относятся блокады ножек пучка Гиса, экстрасистолия, синдромы преждевременного возбуждения, гипертрофия миокарда, каналопатии [2]. Таким образом, правильная интерпретация изменений на ЭКГ требует учета возрастных особенностей, клинической ситуации и возможных физиологических отклонений.

Причиной болевого синдрома в области сердца даже в педиатрической популяции могут быть ММ. Их следует учитывать при дифференциальной диагностике у педиатрических пациентов с рецидивирующими симптомами кардиалгий, включая боль в области сердца при физической нагрузке. Исследования показали, что клинические проявления аномалии коронарных артерий варьируют от бессимптомных до сердцебиения, дискомфорта в груди, обморока, острого инфаркта миокарда и внезапной смерти [6–8]. Существует ли положительная корреляция между тяжестью симптомов и степенью компрессии коронарных артерий, не выяснено. Из 22 обследованных нами детей, восемь пациентов предъявляли жалобы на давящие, колющие или ноющие боли в области сердца. Из 12 пациентов с диагностированными аномалиями хода коронарных артерий только половина были симптомными. Китайские исследователи в 2022 г. ретроспективно проанализировали истории 371 пациента детского возраста, госпитализированных с основной жалобой на обморок, и обнаружили, что у восьми (2,2%) пациентов с медианой возраста 12,5 ± 2,7 (8–16) лет была диагностирована врожденная аномалия коронарных артерий с помощью МСКТ-коронарографии или рентгеноконтрастной коронарной ангиографии. Авторы отмечают, что при проведении ЭхоКГ аномалии коронарных артерий были заподозрены только в двух случаях [6].

Согласно результатам МСКТ-коронарографии, у большинства наших пациентов выявлены ММ с локализацией в передней нисходящей артерии (n = 5). Достаточно высокая выявляемость ММ в нашем исследовании согласуется с литературными данными. ММ – это врожденная аномалия коронарных артерий, которая характеризуется прохождением сегмента коронарной артерии под слоем миокарда. Распространенность данной аномалии колеблется от 5 до 86% при использовании различных методов визуализации и в среднем составляет около 25% [9]. Вследствие высокой распространенности ММ традиционно считались в значительной степени доброкачественным заболеванием, тем не менее, более поздние исследования, показали, что ММ могут быть ответственны за ишемию миокарда, острые коронарные синдромы, дисфункцию ЛЖ, аритмии и внезапную остановку сердца. [8, 10]. По литературным данным, ММ преимущественно располагаются в области левой коронарной артерии, наиболее частая локализация наблюдается в среднем сегменте передней межжелудочковой ветви, реже в правой коронарной артерии. В большинстве случаев наличие ММ не сопровождается клиническими проявлениями, пациенты имеют благоприятный долгосрочный прогноз. ММ является клинически значимым, когда он связан с регионарными гемодинамическими изменениями [11, 12]. Публикации по данной теме у детей в основном включают клинические случаи и небольшие серии, поэтому необходимо оценивать педиатрические случаи в контексте информации, полученной от взрослых пациентов [10].

В последние годы выявляемость ММ значительно повысилась за счет внедрения в широкую клиническую практику МСКТ-коронарографии [8]. В отличие от инвазивной коронароангиографии при МСКТ-коронарографии визуализируется не только просвет коронарной артерии, но ход сосуда по отношению к окружающим структурам в трех измерениях, что позволяет использовать этот метод как высокоинформативный и безопасный диагностический инструмент для оценки пациентов с атипичными симптомами, указывающими на аномалии коронарных артерий [13].

Визуализирующие нагрузочные тесты, такие как стресс-ЭхоКГ и ПСМ, направленные на выявление ишемии миокарда в практике взрослой кардиологии, показали очень низкую чувствительность в выявлении ММ в связи с динамическим характером ишемии при данной патологии [14]. Эти данные согласуются и с результатами нашего исследования: из трех пациентов с ММ, которым была выполнена стресс-ЭхоКГ, только у одного пациента тест оказался положительным. Аналогичным образом по результатам ПСМ нарушение миокардиальной перфузии было выявлено только у одного из 14 пациентов. Необходимо также отметить, что у всех наших пациентов были нормальные уровни биомаркеров повреждения миокарда. В данном случае это может быть обусловлено отсутствием значимой компрессии коронарных артерий у пациентов с ММ. Однако, по данным литературы, даже при отсутствии повышенных биомаркеров некроза миокарда нельзя исключать аномалии развития коронарных артерий [8].

В лечении симптомного ММ препаратами первого выбора являются β-блокаторы или блокаторы кальциевых каналов, которые помогают снизить проявления заболевания, уменьшая частоту сердечных сокращений [15]. Среди девяти наших пациентов с ММ только пять были симптомными, при этом назначение терапии β-блокаторами потребовалось в четырех случаях. Что касается хирургического лечения детей со значимыми ММ, то имеющиеся литературные данные очень ограничены. Самый большой опыт педиатрических пациентов с одиночными ММ, которым были проведены операции по снятию крыши, опубликован K. Maeda и соавт. [13]. Авторы сообщили о 14 педиатрических пациентах со значимыми ангинальными болями, не поддающимися медикаментозной терапии, которым было проведено хирургическое лечение

ММ. В нашей когорте пациентов только одному пациенту потребовалась операция хирургического лечения аномалии коронарных артерий в сочетании с ММ.

Следует обратить особое внимание на пациентов с признаками синдрома WPW, которые имеют на ЭКГ вторичные изменения реполяризации и после устранения преэкзитации сохраняют изменения сегмента ST. Важно провести детальный сбор жалоб и анамнеза, учитывая наличие кардиалгии. В серии педиатрических случаев, описанных S. Fujita и соавт., в 56% случаях после РЧА манифестного синдрома WPW наблюдались транзиторные изменения сегмента ST и аномалии зубца Т, однако ЭКГ нормализовалась примерно через 1 мес. после абляции. Авторы делают акцент: если аномалии в изменениях сегмента ST и зубца Т продолжаются в течение более длительного периода, может потребоваться тщательное наблюдение или дообследование [16].

В нашем исследовании у двух пациентов с синдромом WPW в послеоперационном периоде диагностирована аномалия коронарных артерий. Известно, что депрессия сегмента ST встречается у половины пациентов с синдромом WPW: аномальные изменения сегмента ST обусловлены проводимостью по дополнительному пути и связаны с аберрантной деполяризацией и реполяризацией. Депрессия сегмента ST обычно нормализуется после устранения дельта-волны и возвращения нормальной реполяризации желудочков через систему Гиса – Пуркинье. Таким образом, при сохранении депрессии сегмента ST после устранения дополнительного предсердно-желудочкового соединения следует применять индивидуальный подход для определения необходимости дальнейшей стратификации риска для оценки ишемии миокарда [17].

Заключение

Категория пациентов детского возраста с нарушениями реполяризации очень разнородна. У одной части пациентов эти изменения являются вегетативно обусловленными вариантами нормы, а у другой – могут быть предикторами ишемических изменений вследствие аномалий коронарных артерий, могут ассоциироваться с риском ВСС и являются показанием для постоянной медикаментозной терапии или кардиохирургических вмешательств. Рутинные ЭКГ и ЭхоКГ имеют ограничения в верификации причин нарушений реполяризации. Обязательным методом дообследования в таких случаях являются ВЭМ или тредмил-тест у пациентов, достигших необходимых антропометрических параметров. В случае подозрений на ишемический характер изменений крайне важно исключить аномалии коронарных артерий с помощью дополнительных методов обследования, важнейшим из которых является МСКТ-коронарография. Вспомогательное значение имеют инвазивная коронароангиография, стресс-ЭхоКГ и ПСМ.

Литература / References

1. Paech C., Moser J., Dähnert I., Wagner F., Gebauer R.A., Kirsten T. et al. Different habitus but similar electrocardiogram: Cardiac repolarization parameters in children – Comparison of elite athletes to obese children. *Ann. Pediatr. Cardiol*. 2019;12(3):201–205. https://doi.org/10.4103/apc.APC_90_18
2. Гутхайль Х., Линдингер А. ЭКГ у детей и подростков. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013:256; ISBN: 978-5-9704-1811-6.
Gutheil H., Lindinger A. ECG in adolescents. M.: GAOTAR-Media; 2013:256; ISBN: 978-5-9704-1811-6 (In Russ.).
3. Chang S.M., Nabi F., Xu J., Raza U., Mahmarian J.J. Normal stress-only versus standard stress/rest myocardial perfusion imaging: similar patient mortality with reduced radiation exposure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010;55:221–230. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.022
4. Philip Saul J., Kanter R.J., Writing Committee; et al. PACES/HRS expert consensus statement on the use of catheter ablation in children and patients with congenital heart disease: Developed in partnership with the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American Academy of Pediatrics (AAP), the American Heart Association (AHA), and the Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Heart Rhythm*. 2016;13(6):e251–e289. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.02.009
5. Ghadri J.R., Wittstein I.S., Prasad A., Sharkey S., Dote K., Akashi Y.J. et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (Part II): Diagnostic workup, outcome, and management. *Eur. Heart J*. 2018;39(22):2047–2062. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy077
6. Gao Y., Zhang Q., Sun Y., Du J. Congenital anomalous origin of coronary artery disease in children with syncope: A case series. *Front. Pediatr*. 2022;5:10:879753. https://doi.org/10.3389/fped.2022.879753
7. Sternheim D., Power D.A., Samtani R., Kini A., Fuster V., Sharma S. Myocardial bridging: Diagnosis, functional assessment, and management: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2021;78(22):2196–2212. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.859
8. Erol N. Challenges in evaluation and management of children with myocardial bridging. *Cardiology*. 2021;146(3):273–280. https://doi.org/10.1159/000513900
9. Hostiuc S., Negoi I., Rusu M.C., Hostiuc M. Myocardial bridging: A meta-analysis of prevalence. *J. Forensic. Sci*. 2018;63(4):1176–1185. https://doi.org/10.1111/1556-4029.13665
10. Андреев С.Л., Шипулин В.М., Александрова Е.А., Гуля М.О. Миокардиальный мышечный мостик: осложнения и лечение (клинический случай). *Сибирский медицинский журнал* (Томск). 2014;29(3):98–101. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2014-29-3-98-101
Andreev S.L., Shipulin V.M., Aleksandrova E.A., Gulya M.O. Myocardial muscular bridge: complications and treatment (clinical case). *Siberian Medical Journal* (Tomsk). 2014;29(3):98–101. (In Russ.) https://doi.org/10.29001/2073-8552-2014-29-3-98-101
11. Kim P.J., Hur G., Kim S.Y., Namgung J., Hong S.W., Kim Y.H. et al. Frequency of myocardial bridges and dynamic compression of epicardial coronary arteries: a comparison between computed tomography and invasive coronary angiography. *Circulation*. 2009;119(10):1408–1416. https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.788901
12. Evbayekha E.O., Nwogwugwu E., Olawoye A., Bolaji K., Adeosun A.A., Ajibowo A.O. et al. A comprehensive review of myocardial bridging: Exploring diagnostic and treatment modalities. *Cureus*. 2023;8;15(8):e43132. https://doi.org/10.7759/cureus.43132
13. Maeda K., Schnittger I., Murphy D.J., Tremmel J.A., Boyd J.H., Peng L. et al. Surgical unroofing of hemodynamically significant myocardial bridges in a pediatric population. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2018;156(4):1618–1626. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.01.081
14. Gawor R., Kuśmierek J., Płachcińska A., Bieńkiewicz M., Drożdż J., Piotrowski G. et al. Myocardial perfusion GSPECT imaging in patients with myocardial bridging. *J. Nucl. Cardiol*. 2011;18(6):1059–1065. https://doi.org/10.1007/s12350-011-9406-8
15. Alessandri N., Dei Giudici A., De Angelis S., Urciuoli F., Garante M.C., Di Matteo A. Efficacy of calcium channel blockers in the treatment of the myocardial bridging: A pilot study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2012;16(6):829–834. PMID: 22913217.
16. Fujita S., Kabata E., Mizutomi S., Usuda K., Chikata A., Futatani T. et al. A change in QT interval and ST-segment after radiofrequency catheter ablation in pediatric patients with Wolff – Parkinson – White syndrome. *J. Electrocardiol*. 2024;87:153814. https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2024.153814
17. Kanwal A., Bustin K.M., Delasobera B.E., Shah A.B. Ischaemia during exercise stress testing in an athlete with Wolff – Parkinson – White pattern. *BMJ Case Rep*. 2020;13(4):e235055. https://doi.org/10.1136/bcr-2020-235055

Информация о вкладе авторов

Джаффарова О.Ю. – разработка концепции и дизайна рукописи, доработка исходного варианта рукописи.

Свинцова Л.И. – разработка концепции и дизайна рукописи, доработка исходного варианта рукописи, окончательное утверждение для публикации.

Созинова Т. А. – сбор информации пациентов, заполнение и анализ базы данных, написание текста статьи, анализ литературных источников.

Врублевский А.В., Гуля М.О. – выполнение исследований, обработка результатов исследований, получение первичных данных, анализ и интерпретация данных, доработка исходного варианта рукописи.

Завадовский К.В. – анализ и интерпретация данных, доработка исходного варианта рукописи.

Картофелева Е.О., Якимова Е.В. – составление и анализ базы данных пациентов, анализ клинического материала для публикации.

Information on author contributions

Dzhaffarova O.Yu. – article concept and design, revision of the original version of the manuscript.

Svintsova L.I. – article concept and design, revision of the original version of the manuscript, final revision and approval of the manuscript for publication.

Sozinova T.A. – collecting patient information, filling and analyzing the database, writing the article text, analyzing literary sources.

Vrublevsky A.V., Gulya M.O. – conducting research, processing research results, data analysis and interpretation, revision of the original version of the manuscript.

Zavadovsky K.V. – data analysis and interpretation, revision of the original version of the manuscript.

Kartofileva E.O., Yakimova E.V. – compilation and analysis of the patient database, analysis of clinical material for publication.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Сведения об авторах

Джаффарова Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение детской кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, http://orcid.org/0000-0002-3947-4903.

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

Свинцова Лилия Ивановна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение детской кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, http://orcid.org/0000-0002-2056-4060.

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

Созинова Татьяна Алексеевна, врач – детский кардиолог, отделение детской кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия.

E-mail: tanya9719t@mail.ru.

Врублевский Александр Васильевич, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, https://orcid.org/0000-0003-0716-9944.

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

Завадовский Константин Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, https://orcid.org/0000-0002-1513-8614.

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

Гуля Марина Олеговна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, https://orcid.org/0000-0001-5689-9754.

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

Картофелева Елена Олеговна, младший научный сотрудник, отделение детской кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, https://orcid.org/0000-0001-8121-8287.

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

Якимова Евгения Валентиновна, младший научный сотрудник, отделение детской кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, https://orcid.org/0009-0001-5928-949X.

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

Джаффарова Ольга Юрьевна, e-mail: oyd@cardio-tomsk.ru.

Поступила 20.02.2025;
рецензия получена 18.04.2025;
принята к публикации 21.05.2025.

Information about the authors

Olga Yu. Dzhaffarova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, http://orcid.org/0000-0002-3947-4903.

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

Liliya I. Svintsova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, http://orcid.org/0000-0002-2056-4060.

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

Tatyana A. Sozinova, Doctor – Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia.

E-mail: tanya9719t@mail.ru.

Alexander V. Vrublevsky, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Atherosclerosis and Chronic Ischemic Heart Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, https://orcid.org/0000-0003-0716-9944.

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

Konstantin V. Zavadovsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Radionuclide Research Methods, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, https://orcid.org/0000-0002-1513-8614.

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

Marina O. Gulya, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Radionuclide Research Methods, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, https://orcid.org/0000-0001-5689-9754.

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

Elena O. Kartofeleva, Junior Research Scientist, Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, https://orcid.org/0000-0001-8121-8287.

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

Evgenia V. Yakimova, Junior Research Scientist, Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, https://orcid.org/0009-0001-5928-949X.

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

Olga Yu. Dzhaffarova, e-mail: oyd@cardio-tomsk.ru.

Received 20.02.2025;
review received 18.04.2025;
accepted for publication 21.05.2025.

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-104-112
УДК 616.132.2-002-052:612.15:616.127-073.7

Возможности ЭКГ-синхронизированной сцинтиграфии миокарда в выявлении снижения резерва миокардиального кровотока у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий

В.В. Шипулин[1], Е.В. Гончикова[1], Д.М. Байсак[2], С.А. Куницин[1], А.В. Мочула[1]

[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

Обоснование. У пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий снижение резерва миокардиального кровотока (РМК) является ключевым патофизиологическим звеном. Неинвазивная оценка состояния микроциркуляции доступна очень ограниченному кругу учреждений, в отличие от рутинной ЭКГ-синхронизированной перфузионной сцинтиграфии миокарда (ЭКГ-ПСМ). Механическая диссинхрония (МД) является одним из перспективных дополнительных показателей ЭКГ-ПСМ. Однако на сегодня имеется крайне мало информации о ее сопоставлении с результатами измерения РМК, полученными по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ).

Цель и масштаб исследования: оценить потенциал МД, определенный с помощью ЭКГ-ПСМ, в выявлении пациентов со снижением РМК по данным динамической ОФЭКТ.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 62 пациента с необструктивным (< 50%) поражением коронарных артерий, согласно данным мультиспиральной компьютерной (МСКТ)-коронароангиографии. Всем пациентам была проведена динамическая ОФЭКТ и рутинная ЭКГ-ПСМ с 99мТс-Технетрилом. По данным динамической ОФЭКТ вычислялись показатели миокардиального кровотока (МК) в покое и на фоне нагрузки, а также РМК. По данным ЭКГ-ПСМ определялись показатели перфузии (SSS, SRS, SDS) и МД – HBW (ширина фазовой гистограммы, град.) и PSD (стандартное отклонение фазовой гистограммы, град.). Затем пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от показателей РМК с пороговым значением 2,0.

Результаты. В группу со сниженным РМК (РМК < 2,0) вошли 30 пациентов, в группу с сохраненным РМК (РМК ≥ 2,0) – 32. Между группами отсутствовала разница в основных клинико-демографических показателях, но они различались по всем результатам измерения МД: HBWпокой – 64,8 (55,8; 86;4) и 50,4 (42,2; 57,6), p = 0,004; HBWнагрузка – 64,8 (50,4; 93;6) и 50,4 (50,4; 63,0), p = 0,03; PSDпокой – 17,2 (13,5; 22,4) и 12,9 (9,9; 14,0), p = 0,01; PSDнагрузка – 15,8 (13,7; 23,0) и 12,9 (11,6; 15,0), p = 0,01. Самым эффективным показателем, ассоциированным со снижением РМК < 2,0, была HBW в покое, пороговое значение 57,6°; ОШ 1,07, ДИ (1,01; 1,12); p < 0,001; AUC = 0,810.

Заключение. МД, оцененная по данным ЭКГ-ПСМ, имеет взаимосвязь с показателями РМК, определенными по данным динамической ОФЭКТ, у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий. Наиболее выраженную ассоциацию с РМК имеет ширина фазовой гистограммы в состоянии функционального покоя. У пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий при повышении значения HBW в покое > 57,6 , по данным ЭКГ-ПСМ, можно заподозрить наличие сниженного РМК.

Ключевые слова:	динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ОФЭКТ; резерв миокардиального кровотока; ЭКГ-синхронизированная перфузионная сцинтиграфия миокарда; механическая диссинхрония.
Финансирование:	исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-01085, https://rscf.ru/project/23-75-01085/
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ на заседании № 249 от 4 октября 2023 г.

Шипулин Владимир Владимирович, e-mail: shipartphoto@gmail.com.

Для цитирования: Шипулин В.В., Гончикова Е.В., Байсак Д.М., Куницин С.А., Мочула А.В. Возможности ЭКГ-синхронизированной сцинтиграфии миокарда в выявлении снижения резерва миокардиального кровотока у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(2):104–112. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-104-112

Capabilities of gated myocardial perfusion imaging in detecting decreased myocardial blood flow reserve in patients with non-obstructive coronary artery disease

Vladimir V. Shipulin[1], Elena V. Gonchikova[1], Darya M. Baisak[2], Stepan A. Kunitsin[1], Andrew V. Mochula[1]

[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 (SSMU), 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Introduction: In patients with non-obstructive coronary artery disease, decreased myocardial blood flow reserve (MBFR) is a key pathophysiologic link. Noninvasive assessment of microcirculatory status is available to a very limited number of institutions, in contrast to routine gated myocardial perfusion imaging (gMPI). Mechanical dyssynchrony (MD) is one of the promising additional index of gMPI, but nowadays there are very few data on its comparison with MFR by SPECT.

Aim: To evaluate the potential of MD according to gMPI in identifying patients with decreased MBFR according to dynamic SPECT.

Material and Methods. The study included 62 patients with non-significant (<50%) coronary artery stenosis according to multislice computed tomography (MSCT) coronary angiography. All patients underwent dynamic SPECT and routine gMPI with 99mTc-technetril. Myocardial blood flow indices at rest and stress, as well as MBFR were evaluated according to dynamic SPECT data. Perfusion indices (SSS, SRS, SDS) and MD indices - HBW (phase histogram width, grad.) and PSD (phase histogram standard deviation, grad.) were assessed according to gMPI. Patients were then divided into 2 groups depending on myocardial blood flow reserve indices with a threshold value 2.0.

Results. 30 patients were included in the group with reduced MBFR (MBFR<2.0) and 32 patients in the group with preserved MBFR (MFR ≥ 2.0). There was no difference in the main clinical and demographic parameters between the groups. The groups differed in all MD parameters: HBWrest, 64.8 (55.8; 86;4) and 50.4 (42.2; 57.6), p = 0.004; HBWstress, 64.8 (50.4; 93;6) and 50.4 (50.4;63.0), p = 0.03; PSDrest, 17.2 (13.5;22.4) and 12.9 (9.9;14.0), p = 0.01; PSDstress, 15.8 (13.7;23.0) and 12.9 (11.6;15.0), p = 0.01. The only independent predictor of decreased MBFR <2.0 was HBW at rest > 57.6°; OR 1.07; CI (1.01; 1.12); p < 0.001; AUC = 0.810.

Conclusion. Mechanical dyssynchrony assessed by gMPI correlates with myocardial blood flow reserve according to dynamic SPECT in patients with non-obstructive coronary artery disease. The most pronounced association with MBFR has phase histogram bandwidth at rest. In patients with non-obstructive coronary artery disease, if HBW at rest is > 57.6o according to ECG-PCM, a reduced myocardial blood flow reserve can be suspected.

Keywords: dynamic SPECT; myocardial blood flow reserve; gated SPECT; mechanical dyssynchrony.

Funding: The study was supported by Russian Science Foundation grant No. 23-75-01085, https://rscf.ru/project/23-75-01085/

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Research Institute of Cardiology of Tomsk NIMC at the meeting No. 249 dated 4 October 2023.

For citation: Shipulin V.V., Gonchikova E.V., Baisak D.M., Kunitsin S.A., Mochula A.V. Capabilities of gated myocardial perfusion imaging in detecting decreased myocardial blood flow reserve in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(2):104–112. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-104-112

Введение

В последнее время в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) все большее значение уделяется состоянию микроциркуляторного русла. Нарушения на уровне микроциркуляторного русла, или коронарная микроваскулярная дисфункция (КМД), являются важным фактором развития и прогрессирования коронарогенной и некоронарогенной патологии сердца. Наличие КМД значительно отягощает течение обструктивного и необструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий, а также таких процессов, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, различные формы кардиомиопатии [1].

Одним из важных критериев наличия КМД является снижение резерва миокардиального кровотока (РМК). «Золотым стандартом» неинвазивной оценки РМК является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [1]. В последние годы активно изучаются возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в вычислении показателей миокардиального кровотока (МК) и РМК: была показана хорошая сопоставимость как методов ПЭТ и ОФЭКТ между собой, так и с инвазивным измерением фракционного резерва кровотока (FFR) [2, 3]. Несмотря на успехи данных изысканий, доступность такого подхода остается низкой: распространенность кардио-ПЭТ невелика, а для проведения исследования МК на ОФЭКТ требуется наличие специализированных чувствительных детекторов на основе кадмий-цинк-теллура, распространенность которых также остается низкой [4]. Таким образом, очевидна необходимость поиска новых неинвазивных критериев, позволяющих заподозрить снижение РМК. Одним из таких потенциальных маркеров может стать механическая диссинхрония (МД): оценка ее посредствам ЭКГ-синхронизированной перфузионной сцинтиграфии миокарда (ЭКГ-ПСМ) является широкодоступной. Во многих исследованиях последних лет активно обсуждаются возможности применения диссинхронии в диагностике различных состояний, связанных с нарушением кровоснабжения миокарда [5]. Однако данных о взаимосвязи между МД и РМК, по данным ОФЭКТ, на сегодняшний день крайне мало.

Цель исследования: оценить потенциал МД, определенный с помощью ЭКГ-ПСМ, в выявлении пациентов со снижением РМК по данным динамической ОФЭКТ.

Материал и методы

Общая характеристика клинического материала

В исследование были включены 62 пациента, прошедшие обследование на базе радионуклидной лаборатории НИИ кардиологии Томского НИМЦ в 2023–2024 гг., с подозрением на наличие хронической ИБС, отсутствием обструктивного поражения коронарных артерий (< 50%), по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)-коронароангиографии.

Критерии исключения: возраст менее 18 и более 75 лет; фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) < 50%, по данным эхокардиографии; отсутствие в анамнезе инфарктов миокарда и/или реваскуляризации; морбидное ожирение (индекс массы тела > 45); воспалительные заболевания миокарда, наличие выраженных гематологических, неврологических расстройств, других состояний, препятствующих выполнению исследования, противопоказания к проведению стресс-теста с аденозинтрифосфатом (АТФ) (систолическая артериальная гипотония; атриовентрикулярная блокада III степени, синдром слабости синусового узла; тяжелое течение бронхиальной астмы; хроническая обструктивная болезнь легких; массивная тромбоэмболия легочной артерии; аллергия на АТФ), а также отказ пациента от участия в исследовании.

Все пациенты были проинформированы о цели и протоколе исследования, они подписали информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (№ 249 от 4.10.2023 г.).

Дизайн исследования

В первый день пациентам проводилась динамическая ОФЭКТ в покое, после чего осуществлялась запись рутинной ЭКГ-ПСМ. Во второй день выполнялись динамическая ОФЭКТ и ЭКГ-ПСМ на фоне стресс-теста с АТФ. После вычисления показателей РМК (по данным динамической ОФЭКТ) пациенты были разделены на 2 группы: группы с сохраненным (≥ 2,0) и сниженным (< 2,0) РМК.

Стресс-тесты проводились натощак. Продукты, содержащие кофеин, а также производные метилксантинов, исключались за 24 ч до исследования. Перед стресс-тестом и во время тестирования пациентам проводился ЭКГ-мониторинг в 12 стандартных отведениях, а также контроль артериального давления. После завершения нагрузочного теста контроль показателей осуществлялся до возвращения показателей к исходным цифрам.

Все сцинтиграфические исследования выполнялись с использованием гибридного специализированного ОФЭКТ/КТ томографа Discovery NM/CT570C (GE Healthcare, США) с детекторами на основе кадмий-цинк-теллура. Томосцинтиграфия миокарда проводилась с использованием низкоэнергетического мульти-пинхол коллиматора одновременно в 19 проекциях на матрицу 32 × 32 пикселя (размер пикселя – 4 мм). Центр энергетического окна устанавливался на фотопик Tc99m – 140 кЭв; ширина энергетического окна была симметричной и составляла 20%. Все записи проводились в ЭКГ-синхронизированном режиме (16 кадров на сердечный цикл; 40% от R-R интервала – окно принятия цикла).

На первом этапе, в состоянии функционального покоя, проводилась запись прохождения болюса радиофармпрепарата (РФП) по камерам и миокарду ЛЖ. Через установленный предварительно внутривенный катетер производилось введение болюса РФП препарата в объеме 5 мл (активность – 370 МБк) со скоростью 0,5 мл/с, после чего вводилось 30 мл физиологического раствора со скоростью 1,5 мл/с. Сбор данных начинался непосредственно перед введением РФП. Регистрация динамических томосцинтиграмм проводилась в течение 10 мин в режиме «List Mode».

На второй день выполнялась запись прохождения болюса РФП по камерам сердца и миокарду ЛЖ на фоне фармакологического теста, который заключался во внутривенном введении АТФ в дозировке 160 мкг/кг/мин на протяжении 4 мин. Введение РФП осуществлялось на 2-й мин стресс-теста. Объем болюса РФП и параметры его введения не отличались от такового для исследования в состоянии покоя.

В оба дня через 60 мин после введения РФП проводилась запись ЭКГ-ПСМ на протяжении 5 мин. Для коррекции аттенюации использовалась низкодозная компьютерная томография органов грудной клетки (напряжение на рентгеновской трубке – 120 кВ, сила тока – 20 мА; время ротации трубки – 0,8 с; шаг спирали – 0,969 : 1).

Обработка и анализ результатов исследования

Обработка всех сцинтиграфических исследований проводилась на рабочей станции Xeleris II (GE Healthcare, Haifa, Israel) с использованием специального итеративного алгоритма с 50 итерациями и применением фильтра постобработки Баттерворта (частота 0,37, порядок 7).

Обработка результатов исследования МК и РМК проводилась при помощи специализированного программного обеспечения (Corridor 4DM Reserve v.2015, INVIA, Ann Arbor, MI, США) включал в себя анализ статических и динамических изображений с построением на их основе графиков «активность время». На основе полученных графиков были определены показатели миокардиального кровотока (МК) (мл/мин/г) в покое и на фоне стресс-теста, на основании которых определялись индексы РМК, отражающие стресс-индуцированное усиление кровотока по сравнению с исследованием в покое.

Для оценки результатов миокардиальной перфузии использовался специализированный программный пакет Corridor 4DM (INVIA, Ann Arbor, MI, США) с построением срезов по короткой и длинной осям сердца, а также 17-и сегментарной полярной карты ЛЖ, нормализованной к 100%. Полуколичественный расчет локальных нарушений перфузии ЛЖ проводился в баллах: 0 аккумуляция РФП в сегменте миокарда ≥ 70% от максимального; 1 – незначительное снижение аккумуляции (50 69%), 2 – умеренно сниженная аккумуляция (30 49%), 3 – выраженное снижение аккумуляции (10 29%), 4 – резкое снижение накопления РФП (< 10%), затем переводившихся в процент от площади ЛЖ. Рассчитывалось общее нарушение перфузии на нагрузке (Summed Stress Score, SSS), в покое (Summed Rest Score, SRS), а также их разница – (Summed Difference Score, SDS [SDS = SSS SRS]).

Оценка МД проводилась на основании данных ЭКГ-ПСМ. После построения кривой активность время автоматически вычислялись следующие показатели МД ЛЖ: стандартное отклонение фазовой гистограммы (Phase standard deviation, PSD), ширина фазовой диаграммы (Histogram bandwidth, HBW).

Статистический анализ

Для проверки нормальности распределения исследуемых количественных показателей использовали критерий Шапиро – Уилка. Количественные показатели представлены медианой (*Me*) и межквартильным интервалом *(Q1; Q3)*, *Me (Q1; Q3)*. Категориальные показатели описывали абсолютными (n) и относительными (в %) частотами встречаемости, *n* (%). Статистическую значимость межгрупповых различий количественных показателей оценивали при помощи критерия Манна – Уитни. Статистическая значимость межгрупповых различий категориальных показателей определяли с использованием χ^2-критерия Пирсона или точного критерия Фишера. Для оценки корреляционных связей между количественными показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена.

Для оценки значимости воздействия выявленных предикторов на результат классификации пациентов строили модели однофакторной логистической регрессии и выполняли их ROC-анализ. В качестве метрик прогностического качества построенных моделей использовали AUC (площадь под ROC-кривой), чувствительность и специфичность. Оптимальное пороговое значение целевого показателя (cut-off point, COP) находили по критерию Юдена. Также определяли чувствительность, специфичность моделей. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

В группу со сниженным РМК вошли 30 человек, в группу с сохраненным РМК – 32. Как видно из таблицы 1, обе группы характеризовались преимущественно промежуточной степенью предтестовой вероятности ИБС, необструктивным атеросклерозом коронарных артерий, сохраненной ФВ ЛЖ, а также незначительными или умеренными нарушениями перфузии при полуколичественной оценке. Группы не различались статистически значимо по основным клиническим и демографическим показателям. В группе сниженного РМК отмечаются несколько более высокие показатели индекса коронарного кальция по Агатстону и объемы ЛЖ, чаще встречается атипичная стенокардия и сахарный диабет, однако данные различия были незначимыми. Средние показатели перфузии при постнагрузочном исследовании в группе сниженного РМК были несколько ниже относительно группы сохраненного РМК (2,9 и 4,4% соответственно).

По данным динамической ОФЭКТ, в группе сниженного РМК значения составили 1,45 (1,23; 1,73), в группе сохраненного РМК – 2,74 (2,35; 3,2). Снижение РМК в группе сниженного РМК было обусловлено в большей степени повышением кровотока покоя относительно группы сохраненного РМК (0,98 (0,7; 1,28) и 0,56 (0,47; 0,78) соответственно). Также в группе РМК < 2,0 отмечалось снижение кровотока нагрузки относительно группы сохраненного РМК (1,44 (0,88; 1,98) и 1,82 (1,32; 2,24) соответственно) (рис. 1).

Показатели кровотока покоя продемонстрировали умеренную прямую корреляцию с данными МД, а показатели РМК – умеренную отрицательную корреляцию (табл. 2).

При анализе показателей МД между группами отмечались более высокие показатели МД в группе сниженного РМК относительно группы с сохраненным РМК. При этом наиболее достоверные различия продемонстрировала ширина фазовой гистограммы в покое: $PSD_{покой}$: 17,2 (13,5; 22,4) и 12,9 (9,9; 14,0), p = 0,01; $PSD_{нагрузка}$: 15,8 (13,7; 23,0) и 12,9 (11,6; 15,0), p = 0,01; $HBW_{покой}$: 64,8 (55,8; 86,4) и 50,4 (43,2; 57,6), p = 0,0004; $HBW_{нагрузка}$: 64,8 (50,4; 93,6) и 50,4 (50,4; 63,0), p = 0,03 (рис. 2). Различий между показателями нагрузки и покоя выявлено не было как в группе сниженного РМК (PSD, p = 0,46; HBW, p = 0,65), так и в группе сохраненного РМК (PSD, p = 0,27; HBW, p = 0,27) (см. рис. 2).

В построенных моделях однофакторной логистической регрессии все исследуемые показатели МД статистически значимо влияли на снижение РМК, по данным динамической ОФЭКТ (табл. 3). Однако вследствие их мультиколлинеарности в качестве единственного прогностически эффективного предиктора снижения РМК была выбрана ширина фазовой гистограммы в состоянии функционального покоя.

По результатам ROC-анализа, ширина фазовой гистограммы в состоянии функционального покоя (HBWпокой) показала наибольшее значение AUC = 0,810, чувствительность 64,7%, специфичность 88,9% (табл. 4).

Обсуждение

Главные выводы данного исследования: 1) у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов
Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients

Показатели	РМК < 2,0, *n* = 30	РМК ≥ 2,0, *n* = 32	*p-value*
Возраст, лет, *Me (Q1; Q3)*	58,0 (46,2; 64,0)	57,0 (46,2; 63,0)	0,75
Мужчины, *n* (%)	18 (60)	17 (52)	0,74
ПТВ, %, *Me (Q1; Q3)*	11,0 (6,0; 14,0)	14,0 (0,0; 20,5)	0,74
Дислипидемия, *n* (%)	17 (56)	16 (50)	0,9
Гипертоническая болезнь, *n* (%)	20 (66)	18 (56)	0,72
Сахарный диабет, *n* (%)	8 (27)	4 (12)	0,37
Курение, *n* (%)	5 (16)	4 (12)	0,9
ФК СН NYHA, *n* (%)	–	–	0,37
0	12 (40)	16 (50)	–
1	6 (20)	6 (20)	–
2	12 (40)	10 (30)	–
Ca Score Agatston, *Me (Q1; Q3)*	33,0 (0,0; 146,2)	0,5 (0,0; 69,0)	0,29
Максимальное стенозирование коронарных артерий, %, *Me (Q1; Q3)*	36,5 (2,5; 47,5)	30,0 (5; 40,0)	0,36
SSS, %, *Me (Q1; Q3)*	2,9 (1,4; 6,6)	4,4 (2,9; 4,4)	0,96
SRS, %, *Me (Q1; Q3)*	0 (0; 1,4)	0 (0,0; 1,1)	0,16
SDS, %, *Me (Q1; Q3)*	2,9 (0; 5,5)	4,4 (2,9; 4,4)	0,31
КДО ЛЖ, мл, *Me (Q1; Q3)*	114,0 (85,7; 128,5)	95,0(90,2; 111,7)	0,26
КСО ЛЖ, мл, *Me (Q1; Q3)*	42 (29,7; 46,2)	34,0 (30,0; 40,2)	0,53
ФВ ЛЖ, %, *Me (Q1; Q3)*	64,5 (63,0; 66,0)	65,5 (63,5; 67,0)	0,66

Примечание: РМК – резерв миокардиального кровотока, ПТВ – предтестовая вероятность ИБС, Ca Score Agaston – индекс коронарного кальция по Агастону, SSS – summed stress score, суммарное нарушение перфузии при постнагрузочном исследовании, SRS summed rest score, суммарное нарушение перфузии при исследовании на фоне функционального покоя, SDS summed difference score, показатель, отражающий разницу между перфузией при постнагрузочном исследовании и исследовании на фоне функционального покоя, ЛЖ – левый желудочек сердца, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, ФВ – фракция выброса.

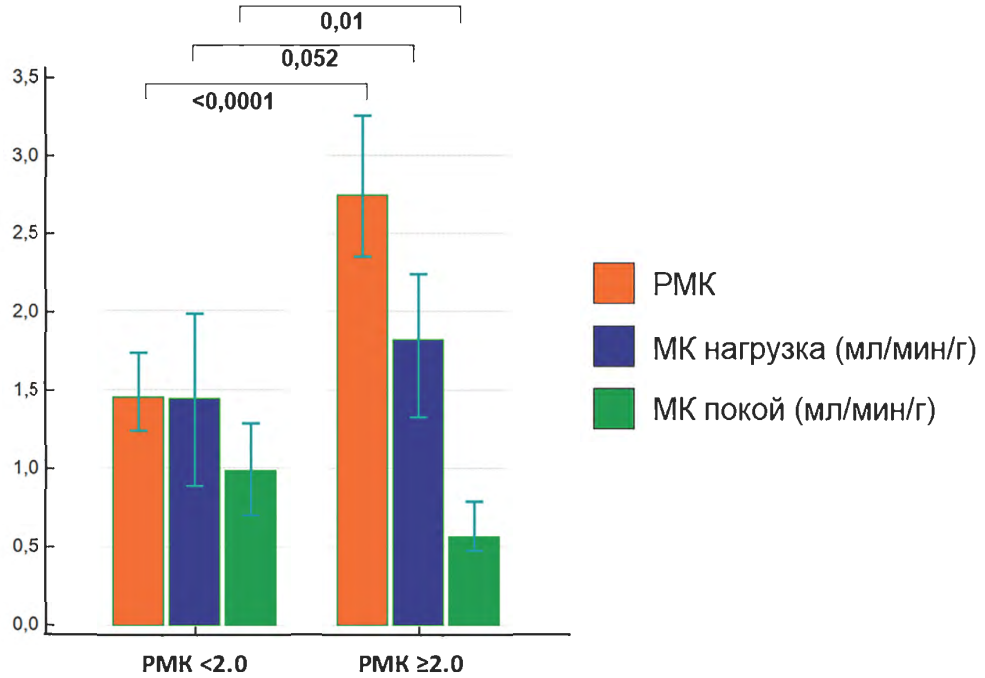


Рисунок 1. Сравнение показателей миокардиального кровотока и резерва между группами
Примечание: РМК – резерв миокардиального кровотока; МК – миокардиальный кровоток.
Figure 1: Comparison of myocardial blood flow and reserve indices between groups
Note: РМК – myocardial blood flow reserve; МК – myocardial blood flow.

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа показателей механической диссинхронии и миокардиального кровотока и резерва
Table 2. Results of correlation analysis of the mechanical dyssynchrony and myocardial blood flow and reserve indices

Показатели	$PSD_{покой}$	$PSD_{нагрузка}$	$HBW_{покой}$	$HBW_{нагрузка}$
МК$_{покой}$	*rs* = 0,3 *p* = 0,03	*rs* = 0,15 *p* = 0,2	*rs* = 0,3 *p* = 0,01	*rs* = 0,12 *p* = 0,32
$МК_{нагрузка}$	*rs* = –0,17 *p* = 0,17	*rs* = –0,23 *p* = 0,056	*rs* = –0,24 *p* = 0,052	*rs* = –0,25 *p* = 0,04
РМК	*rs* = –0,49 *p* < 0,0001	*rs* = –0,45 *p* = 0,001	*rs* = –0,54 *p* < 0,001	*rs* = –0,38 *p* = 0,001

Примечание: РМК – резерв миокардиального кровотока, МК – миокардиальный кровоток, PSD – стандартное отклонение фазовой гистограммы, HBW – ширина фазовой гистограммы.

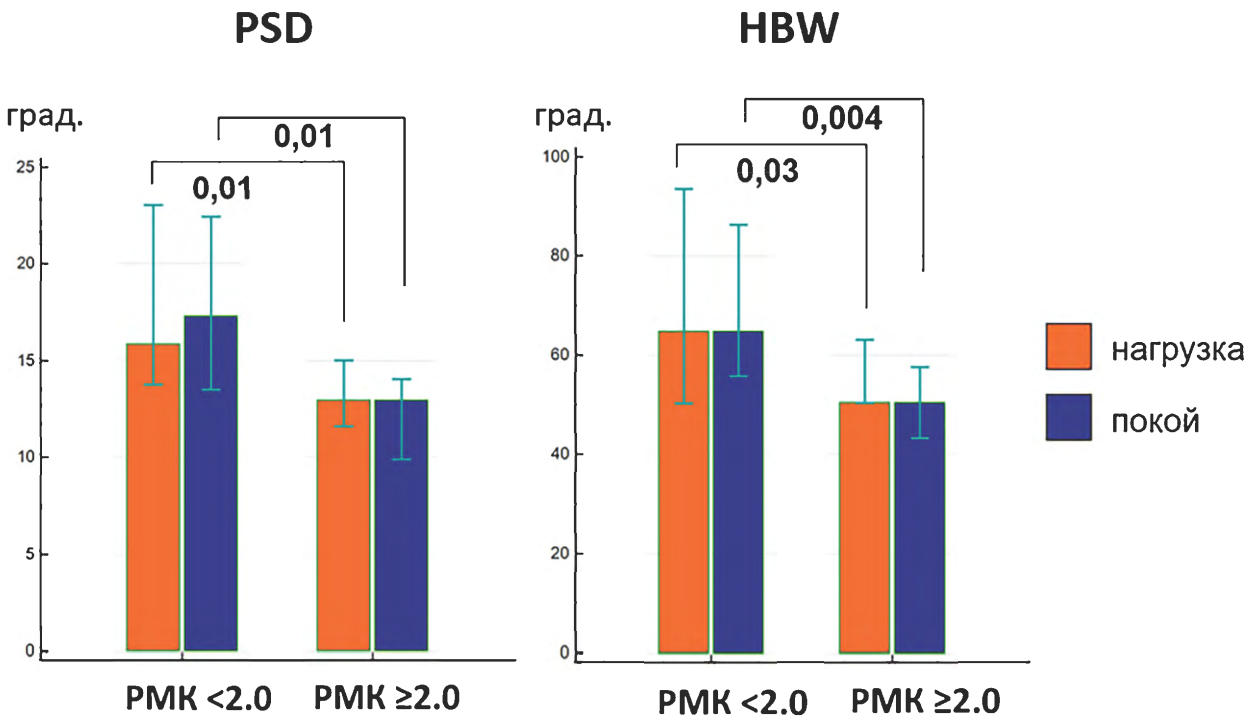


Рисунок 2. Сравнение показателей механической диссинхронии между группами
Примечание: РМК – резерв миокардиального кровотока, PSD – стандартное отклонение фазовой гистограммы, HBW – ширина фазовой гистограммы.
Figure 2. Comparison of mechanical dyssynchrony indices between groups
Note: РМК – myocardial blood flow reserve, PSD – phase histogram standard deviation, HBW – phase histogram bandwidth.

Таблица 3. Результаты однофакторного регрессионного анализа показателей механической диссинхронии в аспекте значимости их влияния на снижение резерва миокардиального кровотока, по данным динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии
Table 3. Results of single factor regression analysis of mechanical dyssynchrony indices in the decrease of myocardial blood flow reserve according to dynamic SPECT

Показатели	ОШ	95% ДИ ОШ	*p-value*
Однофакторный анализ			
$PSD_{нагрузка}$	1,17	1,05–1,32	0,001
$PSD_{покой}$	1,18	1,06–1,31	0,004
$HBW_{нагрузка}$	1,03	1,01–1,06	0,001
$HBW_{покой}$	1,05	1,02–1,08	0,001

Примечание: PSD – стандартное отклонение фазовой гистограммы, HBW – ширина фазовой гистограммы, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Прогностические метрики моделей однофакторной логистической регрессии показателей механической диссинхронии
Table 4. Prognostic metrics of mechanical dyssynchrony indices in the decrease myocardial blood flow reserve according to dynamic SPECT

Показатели	AUC	COP, град.	Чувствительность	Специфичность
$PSD_{нагрузка}$	0,763	> 13,3	76,5	63,2
$PSD_{покой}$	0,778	> 14	70,6	83,3
$HBW_{нагрузка}$	0,724	> 57,6	58,5	73,7
$HBW_{покой}$	0,810	> 57,6	64,7	88,9

Примечание: PSD – стандартное отклонение фазовой гистограммы, HBW – ширина фазовой гистограммы, AUC – площадь под ROC-кривой, COP – cut-off point.

наибольшую ассоциацию с данными РМК и МК покоя, по данным динамической ОФЭКТ, имеют показатели МД, полученные при рутинной ЭКГ-ПСМ в состоянии функционального покоя; 2) наибольшую ассоциацию с РМК у данной группы пациентов продемонстрировала ширина фазовой гистограммы в покое.

На математических моделях [6, 7] было продемонстрировано, что МД крайне чувствительна к нарушению МК уже на микроваскулярном уровне. Наиболее крупные клинические исследования, изучавшие взаимосвязь РМК и МД, принадлежат A. Van Tosh и соавт. [8, 9]. Группа исследовала указанные показатели у пациентов с различной степенью стенозирования коронарных артерий посредствам ПЭТ с 82Rb. Авторы выделили следующие особенности:

1. У пациентов без обструктивного поражения коронарных артерий сниженный РМК ассоциирован с более высокими значениями МД по сравнению с сохраненным РМК (p = 0,02).
2. Показатели МК в нагрузке имеют обратную корреляцию с показателями МД.
3. У пациентов с высокой гетерогенностью МК, которую авторы ассоциировали с наличием микроваскулярной дисфункции, отмечаются высокие значения МД покоя, нормализующиеся при нагрузке.

В нашем исследовании получены аналогичные данные об ассоциации РМК и МД: сниженный РМК связан с более высокими значениями МД. При этом показатели МК покоя имеют прямую корреляцию с МД, тогда как МК нагрузки – обратную. Относительно вопроса сопоставления стресс-индуцированных изменений МД (о чем идет речь в третьем выводе из работ команды A. Van Tosh) стоит отметить, что при проведении ПЭТ промежуток времени между введением препарата и записью исследования является минимальным ввиду короткого времени полураспада используемых изотопов [10]. Таким образом, в отличие от исследования перфузии посредствам ОФЭКТ с 99mTc-тетрофосмином, где время между фармакологическим стресс-тестом и записью составляет в среднем 45–60 мин, ПЭТ позволяет зафиксировать стресс-индуцированные изменения сократимости, часто проходящие при проведении ОФЭКТ-ПСМ. Этим обусловлено частое отсутствие изменений между показателями сократимости нагрузки и покоя [11], что имеет место и в нашем исследовании.

В единственном доступном исследовании, где было проведено сопоставление РМК и МД по данным ОФЭКТ [12] на маленькой выборке (20 пациентов), акцент был сделан на изучении диссинхронии, полученной при раннем постнагрузочном исследовании. Такой подход не является широко распространенным и, несмотря на свою привлекательность, может осложняться рядом технических факторов (снижение качества исследования вследствие экстракардиального захвата, повышенная гиперемия миокарда по причине действия вазодилататоров и т. д.) [13].

Полученные в нашем исследовании пороговые значение МД близки к показателям, определенным как имеющие неблагоприятный прогноз у пациентов с болью в груди и нормальными эпикардиальными коронарными артериями (HBW = 52–68°, PSD = 15–21°) [14]. PSD, отмечаемое в нашем исследовании, приближается к значениям такового у пациентов с подозрением на ИБС и повышенным риском нестабильного состояния сердечно-сосудистой системы (14,3°) [15], пациентов с ишемией без обструктивного поражения коронарных артерий (PSD = 10,1°) [16]. Минимальные расхождения могут быть обусловлены разницей в используемых программных обеспечениях [17].

Интересно, что в нашем исследовании наибольшую прогностическую значимость продемонстрировали именно показатели МД в покое. Было показано, что повышение кровотока покоя на фоне как сниженной, так и сохраненной способности к гиперемическому ответу может быть ассоциировано с наличием микроваскулярной дисфункции [18]. Ряд исследователей показали корреляцию между кровотоком покоя и величиной двойного произведения, отражающую метаболические способности миокарда [19, 20]. Повышение кровотока покоя может быть обусловлено артериальной гипертензией, повышенным напряжением стенок ЛЖ, симпатическим гипертонусом, ожирением и тахикардией. [1, 19]. Данное наблюдение появляется и в упомянутой выше работе A. Van Tosh и соавт. [8], где у пациентов с подозрением на наличие микроваскулярной дисфункции отмечались высокие значения МД покоя. Аналогично этому, в нашем исследовании в группе со сниженным РМК он был снижен в основном из-за повышенного кровотока покоя.

Ограничения исследования

Ограничениями исследования являются небольшой объем выборки и отсутствие валидации данных посредствам ПЭТ или FFR.

Заключение

Показатели МД, полученные при проведении рутинной ЭКГ-ПСМ, ассоциированы с величинами МК и РМК, полученными по данным динамической ОФЭКТ. Наиболее выраженную ассоциацию продемонстрировали показатели диссинхронии на фоне исследования в состоянии функционального покоя.

Литература / References

1. Del Buono M.G., Montone R.A., Camilli M., Carbone S., Narula J., Lavie C.J. et al. Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2021;78(13):1352–1371. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.042
2. Agostini D., Roule V., Nganoa C., Roth N., Baavour R., Parienti J.J. et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with 15O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2018;45(7):1079–1090. https://doi.org/10.1007/s00259-018-3958-7
3. Zavadovsky K.V., Mochula A.V., Boshchenko A.A., Vrublevsky A.V., Baev A.E., Krylov A.L. et al. Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: Correlation and accuracy. *J. Nucl. Cardiol*. 2021;28(1):249–259. https://doi.org/10.1007/s12350-019-01678-z
4. Завадовский К.В., Веснина Ж.В., Анашбаев Ж.Ж. Мочула А.В., Сазонова С.И., Ильюшенкова Ю.Н. и др. Современное состояние ядерной кардиологии в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):5134. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5134
   Zavadovsky K.V., Vesnina Zh.V., Anashbaev Zh.Zh., Mochula A.V., Sazonova S.I., Ilyushenkova Yu.N. et al. Current status of nuclear cardiology in the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):105–114. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5134
5. Lee K., Han S., Ryu J., Cho S.-G., Moon D.H. Prognostic value of left ventricular mechanical dyssynchrony indices derived from gated myocardial perfusion SPECT in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of nuclear medicine*. 2024;38(6):441–449. https://doi.org/10.1007/s12149-024-01915-7
6. Fan L., Namani R., Choy J.S., Kassab G.S., Lee L.C. Effects of mechanical dyssynchrony on coronary flow: insights from a computational model of coupled coronary perfusion with systemic circulation. Front. Physiol. 2020;11:915. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00915
7. Fan L., Namani R., Choy J.S., Awakeem Y., Kassab G.S., Lee L.C. Role of coronary flow regulation and cardiac-coronary coupling in mechanical dyssynchrony associated with right ventricular pacing. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2021;320(3):H1037–H1054. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00549.2020
8. Van Tosh A., Votaw J.R., Cooke C.D., Reichek N., Palestro C.J., Nichols K.J. Relationships between left ventricular asynchrony and myocardial blood flow. *J. Nucl. Cardio*. 2017;24(1):43–52. https://doi.org/10.1007/s12350-015-0270-9
9. Van Tosh A., Votaw J.R., Cooke C.D., Cao J.J., Palestro C.J., Nichols K.J. Early onset of left ventricular regional asynchrony in arteries with sub-clinical stenosis. *J. Nucl. Cardio*. 2021;28(3):1040–1050. https://doi.org/10.1007/s12350-020-02251-9
10. Sciagrà R., Lubberink M., Hyafil F., Saraste A., Slart R.H.J.A., Agostini D. et al.; Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM). EANM procedural guidelines for PET/CT quantitative myocardial perfusion imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2021;48(4):1040–1069. https://doi.org/10.1007/s00259-020-05046-9
11. AlJaroudi W., Jaber W.A., Cerqueira M.D. Effect of tracer dose on left ventricular mechanical dyssynchrony indices by phase analysis of gated single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *J. Nucl. Cardiol*. 2012;19(1):63–72. https://doi.org/10.1007/s12350-011-9463-z
12. Шипулин В.В., Гончикова Е.В., Поликарпов С.А., Мочула А.В. Ассоциация показателей механической диссинхронии сердца с данными динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда: роль временного интервала между стресс-тестом и записью. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(2):149–159. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-756
    Shipulin V.V., Gonchikova E.V., Polikarpov S.A., Mochula A.V. Association of cardiac mechanical dyssynchrony indices with data of dynamic single-photon emission computed tomography of the myocardium: the role of the time interval between the stress test and recording. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(2):149–159. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-756
13. Askew J.W., Miller T.D., Ruter R.L., Jordan L.G., Hodge D.O., Gibbons R.J. et al. Early image acquisition using a solid-state cardiac camera for fast myocardial perfusion imaging. *J. Nucl. Cardiol*. 2011;18(5):840–846. https://doi.org/10.1007/s12350-011-9423-7
14. Peix A., Padrón K., Cabrera L.O., Pardo L., Sánchez J. Left ventricular mechanical dyssynchrony in patients with chest pain and normal epicardial coronary arteries. *J. Nucl. Cardiol*. 2021;28(3):1055–1063. https://doi.org/10.1007/s12350-019-01804-x
15. Pazhenkottil A.P., Buechel R.R., Husmann L., Nkoulou R.N., Wolfrum M., Ghadri J.R. et al. Long-term prognostic value of left ventricular dyssynchrony assessment by phase analysis from myocardial perfusion imaging. *Heart*. 2011;97(1):33–37. https://doi.org/10.1136/hrt.2010.201566
16. Zhang H., Shi K., Fei M., Fan X., Liu L., Xu C. et al. A left ventricular mechanical dyssynchrony-based nomogram for predicting major adverse cardiac events risk in patients with ischemia and no obstructive coronary artery disease. *Front. Cardiovasc. Med*. 2022;9:827231. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.827231
17. Okuda K., Nakajima K., Matsuo S., Kashiwaya S., Yoneyama H., Shibutani T. et al. Comparison of diagnostic performance of four software packages for phase dyssynchrony analysis in gated myocardial perfusion SPECT. *EJNMMI Res*. 2017;7(1):1–9. https://doi.org/10.1186/s13550-017-0274-3
18. Schindler T.H., Fearon W.F., Pelletier-Galarneau M., Ambrosio G., Sechtem U., Ruddy T.D. et al. Myocardial perfusion PET for the detection and reporting of coronary microvascular dysfunction: A JACC: Cardiovascular Imaging Expert Panel Statement. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2023;16(4):536–548. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.12.015
19. Schindler TH, Nitzsche EU, Olschewski M., Brink I., Mix M., Prior J. et al. PET-measured responses of MBF to cold pressor testing correlate with indices of coronary vasomotion on quantitative coronary angiography. *J. Nucl. Med*. 2004;45(3):419–428. https://doi.org/10.1097/00006231-200404000-00092x
20. van de Hoef T.P., Siebes M., Spaan J.A., Piek J.J. Fundamentals in clinical coronary physiology: why coronary flow is more important than coronary pressure. *Eur. Heart J*. 2015;36(47):3312–3319. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv235

Информация о вкладе авторов

Шипулин В.В. – формулирование идеи, общего дизайна исследования, формирование базы данных, статистическая обработка материала, написание основного текста статьи.

Гончикова Е.В. – организация и проведение исследований, участие в написании глав «Материал и методы», «Результаты»; редактирование статьи.

Байсак Д.М., Куницин С.А. – обработка данных перфузионной сцинтиграфии миокарда, заполнение базы данных, статистическая обработка результатов.

Мочула А.В. – участие в формулировании идеи статьи, формирование базы данных, обработка данных миокардиального кровотока, редактирование статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Shipulin V.V. – study concept and design, database formation, statistical analysis of the material, writing the main text of the article.

Gonchikova E.V. – organization and conduct of research, participation in writing the chapters “Material and Methods”, “Results”; article editing.

Baisak D.M., Kunitsin S.A. – data processing of myocardial perfusion imaging, database filling, statistical analysis of the results.

Mochula A.V. – article concept, formation of the database, processing of myocardial blood flow data, article editing.

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

Сведения об авторах

Шипулин Владимир Владимирович, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, https://orcid.org/0000-0001-9887-8214.

E-mail: shipartphoto@gmail.com.

Гончикова Елена Валерьевна, врач функциональной диагностики, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, https://doi.org/0009-0004-4137-8912.

E-mail: elenagoncikova8657@gmail.com.

Байсак Дарья Маратовна, студент 4-го курса МБФ, СибГМУ, Томск, Россия, https://doi.org/0009-0002-9223-7525.

E-mail: daryabaisak@yandex.ru.

Куницин Степан Андреевич, аспирант лаборатории радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, https://orcid.org/0009-0007-0663-7992.

E-mail: stepan.kunicin2012@mail.ru.

Мочула Андрей Викторович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, https://orcid.org/0000-0003-0883-466X.

E-mail: mochula.andrew@gmail.com.

Шипулин Владимир Владимирович,

e-mail: shipartphoto@gmail.com.

Поступила 04.03.2025;
рецензия получена 19.05.2025;
принята к публикации 26.05.2025.

Information about the authors

Vladimir V. Shipulin, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Radionuclide Research Methods, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, https://orcid.org/0000-0001-9887-8214.

E-mail: shipartphoto@gmail.com.

Elena V. Gonchikova, Functional Diagnostics Doctor, Laboratory of Radionuclide Research Methods, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, https://doi.org/0009-0004-4137-8912.

E-mail: elenagoncikova8657@gmail.com.

Darya M. Baisak, 4th-year Student, MBF, SSMU, Tomsk, Russia, https://doi.org/0009-0002-9223-7525.

E-mail: daryabaisak@yandex.ru.

Stepan A. Kunitsin: Graduate Student, Laboratory of Radionuclide Research Methods, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, https://orcid.org/0009-0007-0663-7992.

E-mail: stepan.kunicin2012@mail.ru.

Andrey V. Mochula, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Radionuclide Research Methods, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, hhttps://orcid.org/0000-0003-0883-466X.

E-mail: mochula.andrew@gmail.com.

Vladimir V. Shipulin, e-mail: shipartphoto@gmail.com.

Received 04.03.2025;
review received 19.05.2025;
accepted for publication 26.05.2025.

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-113-121
УДК 616.127-005.8-085

Анализ практики фармакотерапии у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда: результаты проспективного открытого исследования «ПРОМЕТЕЙ»

Л.В. Михайлова, Ю.А. Филимонкина, Е.О. Толмачева, Д.А. Абрамов, В.В. Рафальский, А.М. Моисеева, А.Е. Северин, Я.Д. Белоусова

Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта (БФУ им. И. Канта),
236041, Российская Федерация, Калининград, ул. А. Невского, 14

Аннотация

Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО), двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) является стандартной схемой лечения для профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов после инфаркта миокарда (ИМ). Однако при проведении фармакоэпидемиологических исследований ДАТТ могут наблюдаться некоторые отклонения от стандартных режимов терапии в условиях реальной клинической практики.

Цель: анализ назначения ДАТТ и антитромботической терапии у пациентов после ИМ в Калининградской области.

Материал и методы. Анализ фармакотерапии 130 пациентов после ИМ был проведен в 5 различных периодов исследования (визиты 1–5). Визит 1 соответствовал моменту выписки пациентов из стационара, визиты 2–5 проводились через 1, 3, 6 и 12 мес. после госпитализации по поводу ИМ.

Результаты. Большинству пациентов (97,7%) после госпитализации была назначена ДАТТ, однако частота ее применения постепенно снижалась в течение года, достигая 67,7% через 360 сут после ИМ. При этом наблюдались некоторые отклонения от стандартных режимов терапии: 13,3% пациентов получали монотерапию ацетилсалициловой кислотой (АСК), 6,7% пациентов принимали только клопидогрел, 5,7% пациентов только тикагрелор, а 6,7% пациентов не получали антиагрегантную терапию. Наиболее часто используемой комбинацией для проведения ДАТТ во все периоды исследования была комбинация АСК и тикагрелора (59,4–67,6%). Также были выявлены некоторые отклонения при выборе антитромботической терапии: 2 пациента получали в составе тройной антитромботической терапии (ТАТТ) тикагрелор. При этом длительность проведения ТАТТ для комбинации АСК + тикагрелор + ривароксабан составила 1 год при рекомендованной длительности для пациентов с высоким риском ишемических событий от 1 до 6 мес., а для пациентов с высоким риском кровотечения этот срок может быть ограничен периодом госпитализации.

Заключение. В Калининградской области большинство пациентов (от 67,7 до 97,7%) после перенесенного ИМ в разные сроки оказания медицинской помощи получают ДАТТ, однако через год наблюдались существенные отклонения от стандартных режимов терапии. Также при анализе применения антитромботической терапии были определены отклонения: использование тикагрелора в составе ТАТТ, а также увеличение ее длительности. Данные изменения свидетельствуют о необходимости выявления и анализа указанных отклонений.

Ключевые слова:	ацетилсалициловая кислота; тикагрелор; клопидогрел; антитромбоцитарная терапия; ишемическая болезнь сердца; инфаркт миокарда; реальная клиническая практика.
Финансирование:	исследование выполнено за счет средств программы стратегического лидерства «Приоритет 2030» БФУ им. И. Канта.
Соответствие принципам этики:	исследование выполнялось в соответствии с «Правилами надлежащей клинической практики» и получило одобрение независимого этического комитета ГБУЗ ОКБ Калининградской области (протокол № 2-23 от 09.03.2023 г.). У всех пациентов было получено информированное согласие в письменной форме.
Для цитирования:	Михайлова Л.В., Филимонкина Ю.А., Толмачева Е.О., Абрамов Д.А., Рафальский В.В., Моисеева А.М., Северин А.Е., Белоусова Я.Д. Анализ практики фармакотерапии у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда: результаты проспективного открытого исследования «ПРОМЕТЕЙ». *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(2):113–121. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-113-121

Филимонкина Юлия Александровна, e-mail: j.filimonkina@mail.ru.

Analysis of pharmacotherapy practice in patients after myocardial infarction: results of a prospective open study «PROMETHEUS»

Larisa V. Mikhailova, Iuliia A. Filimonkina, Evgeniya O. Tolmacheva, Daniil A. Abramov, Vladimir V. Rafalskiy, Anastasiya M. Moiseeva, Aleksander E. Severin, Yana D. Belousova

Immanuel Kant Baltic Federal University, 14, A. Nevskogo str., Kaliningrad, 236041, Russian Federation

Abstract

According to the guidelines of the Russian Society of Cardiology, dual antiplatelet therapy (DAPT) is a standard treatment regimen for the prevention of cardiovascular events in patients after myocardial infarction (MI). However, some deviations from standard treatment regimens can be noted when conducting pharmacoepidemiological studies of DAPT, in real clinical practice.

Aim: To analyse dual antiplatelet and antithrombotic therapy in patients after myocardial infarction in the Kaliningrad region at the outpatient stage of medical care.

Material and Methods. Analysis of drug therapy in 130 patients after MI was performed in five different study periods (visit 1-5). Visit 1 corresponded to the moment of patients' discharge from hospital, and visits 2–5 were conducted at 1, 3, 6 and 12 months after hospitalization for myocardial infarction.

Results. It was found that 97.7% of patients were prescribed dual antiplatelet therapy after hospitalisation, but the frequency of DAPT use gradually decreased during the year, reaching 67.7% in 360 days after MI. However, some deviations from standard treatment regimens were observed: 13.3% of patients received acetylsalicylic acid (ASA) monotherapy, 6.7% of patients received clopidogrel only, 5.7% of patients received ticagrelor only, and 6.7% of patients did not receive antiplatelet therapy. The most common combination used for DAPT in all study periods was the combination of acetylsalicylic acid and ticagrelor (59.4–67.6%). Some deviations in the choice of antithrombotic therapy were also revealed: 2 patients received ticagrelor as a part of triple antithrombotic therapy. At the same time, the duration of triple antithrombotic therapy for the combination of acetylsalicylic acid + ticagrelor + rivaroxaban was 1 year with the optimal duration from 1 to 6 months for patients with high risk of stroke, and for patients with high risk of bleeding this period may be limited by the period of patient hospitalisation.

Conclusion. In the Kaliningrad region, the majority of patients (from 67.7 to 97.7%) after MI receive DAPT at different times of medical care, but after a year, significant deviations from standard therapy regimens were observed. Deviations were also revealed when analysing the use of antithrombotic therapy: the use of ticagrelor as part of triple antithrombotic therapy, as well as an increase in its duration. These changes indicate the necessity to identify and analyse these deviations.

Keywords:	acetylsalicylic acid; ticagrelor; clopidogrel; antiplatelet therapy; coronary heart disease; myocardium infraction; real clinical practice.
Funding:	the research was carried out using funds from strategic leadership program «Priority 2030» of the IKBFU I. Kant.
Compliance with ethical standards:	the study was carried out in accordance with the Rules of Good Clinical Practice and received approval from the Independent Ethics Committee of the Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region (protocol No. 2-23 от 09.03.2023). All patients provided written informed consent.
For citation:	Mikhailova L.V., Filimonkina Iu.A., Tolmacheva E.O., Abramov D.A., Rafalskiy V.V., Moiseeva A.M., Severin A.E., Belousova Ya.D. Analysis of pharmacotherapy practice in patients after acute coronary syndrome at the outpatient stage of medical care based on the results of the prospective open study «PROMETHEUS». Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2025;40(2):113–121. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-113-121

Введение

На данный момент сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующую позицию в структуре смертности пациентов, в том числе и среди пациентов трудоспособного возраста, не только в Российской Федерации, но и во всем мире. Наиболее частой причиной смерти является ишемическая болезнь сердца (ИБС), на долю которой приходится около 16% от общего числа смертей в мире[1]. По данным Росстата, наблюдается постепенное повышение заболеваемости ИБС в период с 2010 по 2020 гг.: в 2020 г. она составила 5482,6 человек на 100 000 человек населения в возрасте от 18 лет против 5162,3 человек в 2010 г. Частота заболеваемости инфарктом миокарда (ИМ) в 2020 г. составила 141,1 на 100 тыс. против 133,3 на 100 тыс. населения в 2010 г.[2]. При этом частота летальных исходов в первый год после перенесенного ИМ достаточно высока [1].

По данным российского регистра пациентов с острым коронарным синдромом «РЕКОРД-3», наибольшее количество летальных исходов было зафиксировано в группе пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в течение первого года после госпитализации по сравнению с группой пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (18,3 против 14,2%) [2].

Согласно актуальным клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО), в стандартную схему терапии пациентов после ИМ входят антитромбоцитарные препараты. Рекомендованной схемой антиагрегантной терапии является сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК) и одного из ингибиторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов [3]. Однако при изучении терапии таких пациентов в условиях реальной клинической практики наблюдаются отклонения от стандартных режимов антиагрегантной терапии. Так, фармакоэпидемиологические исследования, выполненные ранее в Российской Федерации, показали, что на амбулаторном этапе пациентам, перенесшим ИМ, двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) назначалась только в 82,6% случаев [2]. Проведение фармакоэпидемиологических исследований, позволяющих собрать информацию о реальной практике фармакотерапии, в свою очередь, позволяет выявить нерациональные паттерны использования лекарственных средств и предложить пути для их исправления.

Цель работы: анализ сложившейся в Калининградской области практики назначения ДАТТ и антитромботической терапии у пациентов после ИМ на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи, а также оценка их соответствия актуальным клиническим рекомендациям.

Материал и методы

Набор и обследование пациентов проводилось на базе Университетской клиники ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта» (Калининград, Россия).

При проведении исследования соблюдались принципы Хельсинкской декларации, наблюдение за пациентами осуществлялось в соответствии с другими нормативно-правовыми документами. Перед началом исследования было получено одобрение независимого этического комитета, у всех участников было получено информированное согласие в письменной форме.

В исследовании приняли участие добровольцы в возрасте старше 18 лет, проживающие на территории Калининградской области, впервые госпитализированные в ГБУЗ ОКБ Калининградской области с диагнозом: «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST», подписавшие письменное согласие на участие в наблюдении и имеющие возможность сохранения контакта в течение необходимого времени (12 мес. от момента госпитализации по причине ИМ). В исследование не включались пациенты, имеющие в анамнезе за последние 28 дней до момента настоящей госпитализации инвазивные вмешательства на коронарных артериях, госпитализированные повторно с диагнозом ИМ, а также имеющие в анамнезе хроническую сердечную недостаточность 3-го или 4-го функционального класса или заболевания, кроме ИБС, способные повлиять на продолжительность жизни в течение 12 мес., в частности, онкологические заболевания, не имеющие возможность точно соблюдать требования протокола наблюдения.

Дизайн наблюдения представляет собой открытое проспективное исследование, при котором пациенты наблюдались в течение 1 года после перенесенного ИМ. При этом каждый пациент должен был посетить клинику не менее 5 раз: визит 1 – выписка пациентов из стационара, последующие визиты проходили через 1, 3, 6 и 12 мес. после госпитализации. Во время визита 1 у всех пациентов анализ фармакотерапии проводился с использованием данных выписных эпикризов из стационарных карт. При непосредственном расспросе во время визитов анализ терапии осуществлялся у 98, 45, 59 и 51 пациента во время визитов 2–5 соответственно. При сборе данных о терапии 23, 64, 47 и 54 пациентов, отказавшихся от посещения клиники, во время визитов 2–5 использовалась медицинская информационная система «БАРС. Здравоохранение – МИС». Данное наблюдение стартовало 2 февраля 2023 г. и продолжается по настоящее время в рамках исследования «ПРОМЕТЕЙ-ABCDE-СЭ» при финансовой поддержке ФГБУ ВО «БФУ им. И. Канта». При статистической обработке данных использовались методы описательной статистики.

Результаты

Было установлено, что 97,7% пациентов после выписки из стационара назначалась ДАТТ, монотерапия АСК была рекомендована 1,5% пациентам, а для лечения 0,8% пациентов была назначена монотерапия клопидогрелом (табл. 1). ДАТТ, включающая комбинацию АСК с клопидогрелом, использовалась для лечения 37,8% пациентов, а подавляющему большинству пациентов (62,2%) была назначена комбинация АСК + тикагрелор. Спустя 1 мес. после госпитализации наблюдалось некоторое снижение количества пациентов, для лечения которых использовалась ДАТТ (90,9%). Монотерапия АСК применялась для лечения 3,3% пациентов, монотерапия тикагрелором проводилась у 3,3% пациентов, монотерапия клопидогрелом у 1,7% пациентов, а 0,8% пациентов

[1] World Health Organisation. Cardiovascular diseases (CVDs); 2021. URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds) (available 01.06.2023).
[2] Демографический ежегодник России. 2021. URL: https://gks.ru/bgd/regl/B21_16/Main.htm (01.06.2023).

не получали антиагрегантную терапию. Среди пациентов, принимающих ДАТТ, комбинацию АСК и клопидогрела принимали 40% пациентов, 60% пациентов – АСК и тикагрелора. Большинство пациентов (92,7%) также продолжали прием ДАТТ спустя 3 мес. после выписки из стационара. На долю пациентов, принимающих комбинацию АСК и тикагрелора, приходилось 59,4% пациентов, а количество пациентов, принимающих АСК с клопидогрелом, составляло 40,6%. Монотерапию антитромбоцитарными препаратами получали 7 пациентов (6,4%), из них 3 пациента получали монотерапию АСК, 1 пациент только клопидогрел, 2 пациента монотерапию тикагрелором. Один пациент не принимал антиагрегантные препараты, а получал лечение ривароксабаном. Через 180 сут после выписки из стационара количество пациентов, получающих ДАТТ, снизилось до 89,6%, монотерапия клопидогрелом использовалась для лечения 6,6% пациентов; тикагрелор в качестве монотерапии принимали 0,9% пациентов; 1,9% пациентов принимали только АСК, а 0,9% пациентов не получали терапию антиагрегантами. Наиболее часто используемой комбинацией для проведения ДАТТ было сочетание АСК и тикагрелора, что встречалось в 65,3% использования ДАТТ. Комбинацию АСК с клопидогрелом использовали 34,7% пациентов.

Значительные отклонения от стандартных режимов антитромбоцитарной терапии были зафиксированы во время проведения 5-го визита, который соответствовал периоду 6–12 мес. после ИМ. Двойную антиагрегантную терапию продолжали принимать только 67,6% пациентов. При этом 13,3% пациентов принимали только АСК, 6,7% пациентов только клопидогрел, 5,7% пациентов только тикагрелор, а 6,7% пациентов не получали антиагрегантную терапию. Для лечения большинства пациентов (67,6%) было использовано сочетание АСК + тикагрелор. Комбинация АСК и клопидогрела принималась значительно реже: среди пациентов, получающих ДАТТ, только 32,4% пациентов использовали данное сочетание.

Установлено, что во все периоды исследования клопидогрел назначался пациентам только в суточной дозе 75 мг. Выявлена некоторая вариативность дозирования тикагрелора. Так, в момент выписки из стационара всем пациентам был назначен препарат в дозе 90 мг 2 раза в день. На последующих визитах было выявлено назначение тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки у 1,6; 1,6 и 18,2% на 90-е, 180-е и 360-е сут после госпитализации соответственно. Также были обнаружены 4 различных варианта дозирования АСК: 50, 75, 100 и 125 мг в сутки. Если после выписки из стационара использовалось два режима – 95,3% пациентов получали АСК в суточной дозе 100 мг и 4,7% – 75 мг, то на более поздних визитах отмечалась более высокая частота альтернативных дозировок (рис. 1).

Во все периоды терапии пациентов доза АСК 100 мг в сутки была самая распространенная и выявлялась у 79,8; 87,5; 81,4 и 88,1% на 30, 90, 180, 360-е сут после выписки из стационара. Число пациентов, получавших АСК в дозе 75 мг в сутки при выписке из стационара, составило 4,7% и увеличивалось в процессе наблюдения – 14,9; 8,7; 17,5 и 10,7% на 30, 90, 180, 360-е сут.

Известно, что необходимость использования антитромбоцитарных препаратов в комбинации с антикоагулянтом – ДАТТ или ТАТТ, существенно осложняет ведение пациентов, прежде всего в силу увеличения риска развития нежелательных явлений, в частности кровотечений. Поэтому особый интерес при анализе фармакотерапии представляют случаи подобного комбинированного использования антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов (табл. 2).

Во время выписки из стационара 7,7% пациентов была назначена антитромботическая терапия, при этом 6,2% пациентов был назначен ривароксабан, 1,5% пациентов – варфарин. При назначении антитромботической терапии, включающей ривароксабан, 1,5% пациентов была назначена комбинация АСК + тикагрелор + ривароксабан, 3,8% пациентов – АСК + клопидогрел + ривароксабан, а 0,8% пациентов – клопидогрел + ривароксабан. Всем пациентам, получающим варфарин, была назначена комбинация варфарин + АСК + клопидогрел. Через 30 сут после ИМ число пациентов, получающих антитромботическую терапию, составило 6,6%, из них 5% пациентов получали антикоагулянтную терапию, включающую ривароксабан, а 1,7% пациентов – включающую варфарин. Среди пациентов, получающих терапию ривароксабаном, 0,8% пациентов использовали комбинацию АСК + тикагрелор + ривароксабан, 3,3% пациентов – АСК + клопидогрел + ривароксабан, 0,8% пациентов – клопидогрел + ривароксабан. Количество пациентов, продолжающих принимать варфарин в комбинации АСК + клопидогрел + варфарин, осталось без изменений. На 90-е сут после выписки из стационара количество пациентов, получающих терапию антикоагулянтами, составляло 7,3%. Большинство пациентов получали лечение ривароксабаном (5,5%), а 1,8% пациентов варфарином. В структуре назначения антитромботической терапии наблюдались некоторые различия. Для лечения 3,7% пациентов была использована комбинация АСК + клопидогрел + ривароксабан, для 0,9% пациентов – тикагрелор + ривароксабан, для 0,9% пациентов – монотерапия ривароксабаном, 0,9% пациентов получали комбинацию варфарин + клопидогрел, а 0,9% пациентов – ТАТТ (АСК + клопидогрел + варфарин). На 180-е сут после госпитализации общее количество пациентов, использующих антикоагулянтную терапию, несколько возросло и составило 8,5%, а количество пациентов, получающих ривароксабан и варфарин, составило 6,6 и 1,9% соответственно. При этом ривароксабан использовался в составе ДААТ (ривароксабан + клопидогрел) у 3,8% пациентов, 0,9% пациентов получали комбинацию АСК + тикагрелор + ривароксабан, 0,9% пациентов – монотерапию ривароксабаном, а 0,9% пациентов АСК + клопидогрел + ривароксабан. Все пациенты, получающие варфарин, принимали его в комбинации варфарин + клопидогрел. В период 180–360 сут после ИМ количество пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, не изменилось (8,6%). Все пациенты, принимающие варфарин, получали его в комбинации с клопидогрелом (1,9%). Среди пациентов, принимающих ривароксабан (6,7%), 1 пациент получал его в составе комбинации АСК + тикагрелор + ривароксабан (1%), 1 пациент – в составе комбинации АСК + клопидогрел + ривароксабан (1%), 1 пациент – в комбинации клопидогрела с ривароксабаном (1%), а 3,8% пациентов получали монотерапию ривароксабаном.

Обсуждение

Представляет интерес сравнение результатов, полученных в нашем исследовании, с данными сходных отечественных и зарубежных исследований. Показано, что в Калининградской области подавляющему большинству

Таблица 1. Структура назначения антитромбоцитарной терапии у пациентов после инфаркта миокарда на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи в Калининградской области

Table 1. Structure of prescription of antiplatelet therapy in patients after myocardium infraction at the outpatient stage of medical care in the Kaliningrad region

Показатели, *n*	Выписка, *n* = 130	30-е сут, *n* = 121	90-е сут, *n* = 109	180-е сут, *n* = 106	360-е сут, *n* = 105
ДАТТ АСК + клопидогрел АСК + тикагрелор	127 48 79	110 44 66	101 41 60	95 33 62	71 23 48
Монотерапия АСК	2	4	4	2	14
Монотерапия тикагрелором	0	4	2	1	6
Монотерапия клопидогрелом	1	2	1	7	7
Не получают антиагреганты	0	1	1	1	7

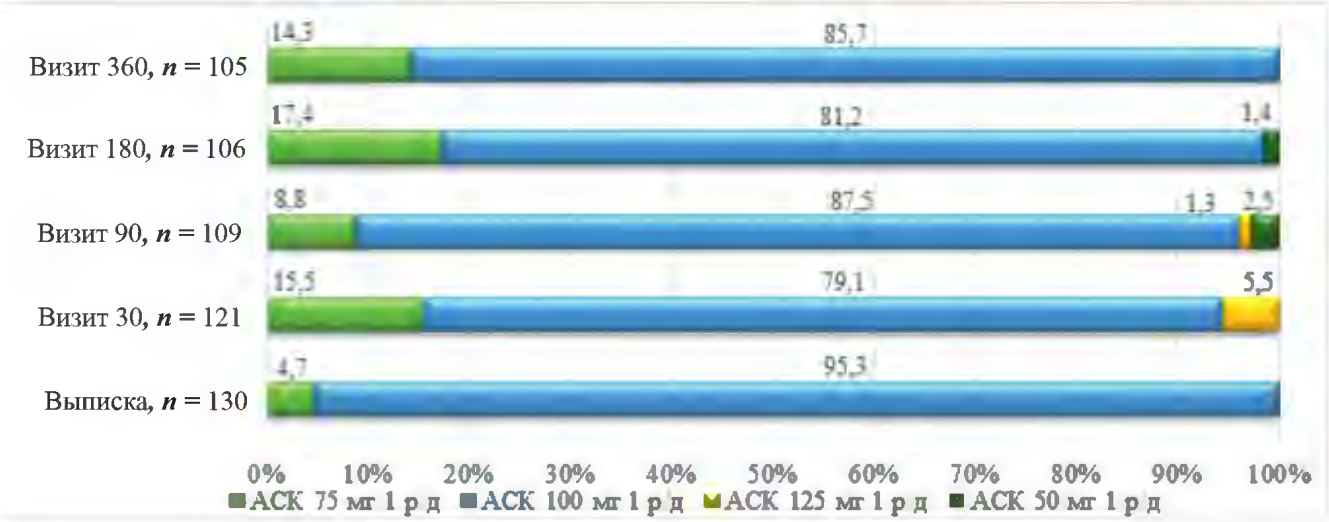


Рисунок 1. Режимы дозирования ацетилсалициловой кислоты у пациентов после инфаркта миокарда в Калининградской области
Figure 1. Dosing regimens of acetylsalicylic acid in patients after MI in the Kaliningrad region

Таблица 2. Структура назначения антитромботической терапии у пациентов после инфаркта миокарда на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи в Калининградской области

Table 2. Structure of prescription of antithrombotic therapy in patients after myocardium infraction at the outpatient stage of medical care in the Kaliningrad region

Варианты проведения антитромботической терапии, *n*	Выписка, *n* = 130	30-е сут, *n* = 121	90-е сут, *n* = 109	180-е сут, *n* = 106	360-е сут, *n* = 105
Пациенты, получающие антитромботическую терапию	10	8	8	9	9
Антитромботическая терапия, включающая ривароксабан	8	6	6	7	7
АСК + тикагрелор + ривароксабан	2	1	0	1	1
АСК + клопидогрел+ривароксабан	5	4	4	1	1
Тикагрелор + ривароксабан	0	0	1	0	0
Клопидогрел + ривароксабан	1	1	0	4	1
Монотерапия ривароксабаном	0	0	1	1	4
Антитромботическая терапия, включающая варфарин	2	2	2	2	2
АСК + клопидогрел + варфарин	2	2	1	0	0
Клопидогрел + варфарин	0	0	1	2	2

пациентов (97,7%) после перенесенного ИМ при выписке из стационара была назначена ДАТТ. Однако частота применения ДАТТ в течение первого года наблюдения постепенно снижалась, достигая 89,6% на момент визита 4 – 180-е сут после ИМ. При этом наблюдались некоторые отклонения от стандартных режимов терапии: монотерапию АСК получали 1,9% пациентов, 0,9% пациентов принимали монотерапию тикагрелором, клопидогрел в качестве монотерапии использовался для лечения 6,6% пациентов, а 0,9% пациентов не получали антитромбоцитарную терапию. При проведении анализа назначения антиагрегантных препаратов по данным регистра РЕГИОН–ИМ были получены схожие результаты. Большинству пациентов (94,4%) после выписки из стационара также назначалась двойная антиагрегантная терапия. Среди пациентов, получающих ДАТТ, комбинация АСК и тикагрелора была назначена только 42,2% пациентов, сочетание АСК и прасугрела 0,2% пациентов. Наиболее часто назначаемой комбинацией была АСК + клопидогрел, которая использовалась для лечения 52% пациентов [4]. По данным нашего исследования, наиболее часто используемой для лечения комбинацией препаратов для проведения ДАТТ была комбинация АСК и тикагрелора. В разные периоды исследования количество пациентов, получающих данную комбинацию, варьировало от 59,4 до 67,6%. Для лечения большинства пациентов, включенных в регистр, предпочтение отдавалось сочетанию АСК и клопидогрела. Выбор данной комбинации, по-видимому, связан с настороженностью врачей в отношении риска возникновения геморрагических осложнений [5]. Спустя 180 сут после выписки из стационара только 67,6% пациентов продолжили прием ДАТТ, согласно данным нашего исследования, что значительно ниже результатов, полученных по данным регистра РЕГИОН–ИМ, где 94% пациентов продолжают использование ДАТТ [3]. Анализ подобных данных в Москве позволил установить, что количество пациентов, получающих ДАТТ, было 97,5% на момент выписки пациентов из стационара. Из них комбинацию АСК с тикагрелором получали 48,6% пациентов, что значительно меньше, чем в нашем исследовании, 47,2% пациентов назначали АСК + клопидогрел, а АСК + прасугрел получали 4,2% пациентов [6]. По данным анализа медицинских карт, проведенного в Смоленске, все пациенты после ИМ получали терапию антиагрегантами, однако только 54% пациентов получали ДАТТ, остальные – монотерапию АСК, тикагрелором или клопидогрелом [7]. По данным регистра пациентов после перенесенного ИМ, проведенного в Дании, более 95% пациентов получали ДАТТ. Наиболее популярными комбинациями для проведения ДАТТ были АСК + клопидогрелом и АСК + тикагрелором 24,3 и 39% пациентов соответственно, что гораздо ниже, чем в нашем исследовании [8]. В исследовании, проведенном в Австрии в 2017 г., 99,4% пациентов назначалась ДАТТ, что незначительно превышает количество пациентов, получающих ДАТТ на момент выписки в нашем исследовании (97,7%). По данным австрийского регистра, большинству пациентов был также назначен тикагрелор (36,8%), а 27,2% пациентов – клопидогрел. 32,2% пациентов получали прасугрел, который не был использован для лечения пациентов в нашем исследовании [9].

Согласно клиническим рекомендациям РКО по лечению ИМ с подъемом сегмента ST, рекомендованной схемой лечения пациентов после ИМ является ДАТТ, которая включает в себя комбинацию АСК и блокатора P2Y12-рецептора. При этом сроки назначения данной комбинации могут варьировать в зависимости от риска развития геморрагических осложнений. Так, у пациентов с низким риском развития кровотечения длительность лечения может составлять 1 год и дольше. У пациентов с высоким риском развития геморрагических осложнений длительность ДАТТ может быть сокращена. Данное явление может объяснить наличие отклонений от стандартных режимов терапии в нашем исследовании у пациентов через 30–360 дней после госпитализации.

Известно, что совместное использование антиагрегантных препаратов и антикоагулянтов может значительно увеличить риск развития кровотечений. Было проведено множество исследований, где проводили изучение безопасности ДАТТ и ТАТТ. Было установлено, что ТАТТ гораздо чаще приводила к развитию крупных кровотечений [10, 11]. В нашем исследовании количество пациентов, получающих антитромботическую терапию, включающую в себя ривароксабан, в разные периоды исследования составляло от 5 до 6,7%, а варфарин – от 1,5 до 1,9%.

Среди пациентов, получающих ривароксабан в составе ТАТТ, 2 пациентам он был назначен в комбинации с АСК и тикагрелором. Однако, согласно клиническим рекомендациям РКО, для лечения больных с фибрилляцией предсердий предпочтительнее использовать клопидогрел. Данное явление может быть связано с более низким риском развития кровотечений при использовании клопидогрела при проведении ТАТТ [12]. При этом длительность проведения ТАТТ для комбинации АСК + тикагрелор + ривароксабан, по результатам нашего исследования, составила 1 год. Оптимальные сроки длительности терапии для пациентов с высоким риском ишемических событий составляют от 1 до 6 мес., а периодом госпитализации может быть ограничена длительность лечения для пациентов с высоким геморрагическим риском. Однако в исследовании, проведенном K.A. Fiedler, было доказано, что частота развития клинически значимых кровотечений, повторного ИМ и ишемического инсульта при применении ТАТТ в течение 6 нед. не имеет значительных отличий от результатов терапии в течение 6 мес. [13]. Длительность применения тройной антитромботической терапии, включающей в себя комбинацию АСК + клопидогрел + ривароксабан у одного пациента, также превышала рекомендованную и составляла 1 год.

Количество пациентов, получающих антитромботическую терапию, включающую в себя варфарин, в разные периоды исследования составляло от 1,5 до 1,9%. Всем пациентам варфарин был назначен в комбинации варфарин + АСК + клопидогрел в момент выписки с последующим переходом на ДАТТ на момент визита 4, что также соответствовало актуальным клиническим рекомендациям. Однако для проведения антитромботической терапии предпочтительнее использование прямых пероральных антикоагулянтов вместо варфарина в связи с высоким риском геморрагических осложнений [14].

Исследование режимов дозирования ингибиторов P2Y12 рецепторов показало, что назначение клопидогрела 75 мг 1 раз в день и тикагрелора 90 мг 2 раза в день полностью соответствовало актуальным клиническим рекомендациям. Для продления ДАТТ на дополнительные 36 мес. у пациентов с высоким коронарным риском и низким риском кровотечений был рекомендован тикагрелор

в дозе 60 мг 2 раза в день. Однако для лечения некоторых пациентов тикагрелор в составе ДАТТ уже использовался в дозе 60 мг 2 раза в день через 3 мес. после ИМ. Сравнение эффективности тикагрелора в дозе 90 и 60 мг 2 раза в день прекрасно продемонстрировано в исследовании PEGASUS, в которое были включены пациенты, перенесшие ИМ 1 год назад и более. В ходе исследования пациенты были разделены на 3 группы: пациенты, получающие тикагрелор в дозе 90 мг 2 раза в день, 60 мг 2 раза в день и плацебо. Однако в первый год после перенесенного ИМ был исследован только прием тикагрелора в дозе 90 мг 2 раза в день в комбинации с АСК. Изучение использования тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в день в комбинации с АСК в первый год после ИМ у пациентов не проводилось. Назначение данного препарата ранее чем через 12 мес. после ИМ противоречит инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (тикагрелор 60 мг). Через 3 года неблагоприятные сердечно-сосудистые события были зарегистрированы у 7,85% пациентов, принимающих тикагрелор 90 мг, у 7,77% пациентов, принимающих тикагрелор в дозе 60 мг и у 9,04% пациентов в группе плацебо. Частота развития тяжелых кровотечений составляла 2,6; 2,3 и 1,06% соответственно [15].

При исследовании применения АСК было зафиксировано 4 различных режима дозирования: 50, 75, 100 и 125 мг в день. Большинство пациентов во все периоды исследования принимали АСК в дозе 75 и 100 мг 1 раз в день, что соответствовало актуальным клиническим рекомендациям. Есть данные зарубежных исследований и крупных метаанализов о том, что клинически значимый уровень снижения агрегации тромбоцитов может быть достигнут на фоне приема АСК в дозе, не превышающей 75 мг. Также было доказано, что увеличение дозы АСК не приводило к снижению частоты сердечно-сосудистых событий [16, 17].

Наше исследование имеет ряд ограничений, связанных, прежде всего, с количеством включенных пациентов и методологией исследования. Важно отметить, что в проведенном исследовании только у 105 удалось провести анализ терапии через 360 сут от начала ИМ. Это объясняется тем, что включение пациентов в исследование еще продолжается, а также значительная доля пациентов, включенных в исследование, отказываются от посещения клиники на последующих визитах. Кроме того, данные по фармакотерапии собраны разными методами в разные периоды исследования – часть данных была получена при непосредственном опросе пациентов во время проведения визитов 2–5, а часть данных собрана при анализе медицинской документации.

Заключение

В Калининградской области большинство пациентов после перенесенного ИМ получают ДАТТ – от 97,7 до 67,7% в разные сроки оказания медицинской помощи. Обращает на себя внимание тот факт, что через год после ИМ наблюдались существенные отклонения от стандартных режимов терапии: только 67,6% пациентов продолжали прием ДАТТ, 13,3% пациентов использовали только АСК, 6,7% пациентов принимали только клопидогрел, 5,7% пациентов только тикагрелор, а 6,7% пациентов не получали антиагрегантную терапию. Также были выявлены некоторые отклонения в выборе антитромботической терапии: 2 пациента получали тикагрелор в составе ТАТТ, а 1 пациент – в составе ДАТТ, при этом продолжительность данной терапии превышала рекомендуемую. В данном случае для повышения безопасности терапии рекомендуется использование клопидогрела в составе ДАТТ и ТАТТ, а также сокращение сроков применения ТАТТ до 6 мес.

Литература / References

1. Bodde M.C., van Hattem N.E., Abou R., Mertens B.J.A., van Duijn H.J., Numans M.E. et al. Myocardial infarction patients referred to the primary care physician after 1-year treatment according to a guideline-based protocol have a good prognosis. *Neth. Heart J.* 2019;27(11):550–558. https://doi.org/10.1007/s12471-019-01316-w
2. Эрлих А.Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в российский регистр «РЕКОРД-3». *Российский кардиологический журнал*. 2018;(3):23–30. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-23-30
Erlikh A.D. Twelve months outcomes in patients with acute coronary syndrome, by the Nationale registry RECORD-3. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(3):23-30. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-23-30
3. Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., Эрлих А.Д., Кукава Н.Г. и др. Особенности терапии ингибиторами P2Y12 рецепторов тромбоцитов у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда – РЕГИОН–ИМ. *Кардиология*. 2022;62(9):44–53. https://doi.org/10.18087/cardio.2022.9.n2278
Boytsov S.A., Shakhnovich R.M., Tereschenko S.N., Erlikh A.D., Kukava N.G., Pevsner D.V. et al. Features of antiplatelet therapy with P2Y12 receptor inhibitors in patients with myocardial infarction according to the Russian Register of Acute Myocardial Infarction REGION-MI. *Kardiologiia*. 2022;62(9):44-53. (In Russ.). https://doi.org/10.18087/cardio.2022.9.n2278
4. Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д., Терещенко С.Н., Кукава Н.Г., Рытова Ю.К. и др. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН–ИМ – Российский рЕГИстр Острого иНфаркта миокарда. *Кардиология*. 2021;61(6):41–51. https://doi.org/10.18087/cardio.2021.6.n1595
Boytsov S.A., Shakhnovich R.M., Erlikh A.D., Tereschenko S.N., Kukava N.G., Rytova Y.K. et al. Registry of Acute Myocardial Infarction. REGION-MI – Russian Registry of Acute Myocardial Infarction. *Kardiologiia*. 2021;61(6):41–51. (In Russ.). https://doi.org/10.18087/cardio.2021.6.n1595
5. Gimbel M., Qaderdan K., Willemsen L., Hermanides R., Bergmeijer T., de Very E. et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;395(10233):1374–1381. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30325-1
6. Сапина А.И., Лебедева А.Ю., Саввинова П.П., Зорина Е.А., Колосова Е.С., Васильева Е.Ю. Применение дезагрегантов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, наблюдающихся в поликлинических учреждениях г. Москвы. Результаты неинтервенционного проспективного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5813. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5813
Sapina A.I., Lebedeva A.Yu., Savvinova P.P., Zorina E.A., Kolosova E.S., Vasilyeva E.Yu. Use of antiplatelet agents in patients after myocardial infarction followed up in Moscow outpatient clinics. Results of a non-interventional prospective study. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5813. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5813
7. Голованова Е.Д., Антонюк Е.А., Маршутин Н.А., Жукова Н.А. Анализ антиагрегантной и антикоагулянтной терапии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в амбулаторной практике. *Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии*. 2021;20(1):87–93. https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.1.13
Golovanova E.D., Antonyuk E.A., Marshutin N.A., Zhukova N.A. Analysis of antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with cardiovascular pathology in outpatient practice. *Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Medicinskoy Akademii*. 2021;20(1):87-93. (In Russ.). https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.1.13
8. Jacobsen M.R., Engstrøm T., Torp-Pedersen C., Gislason G., Glinge C., Butt J.H. et al. Clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor for all-comers with ST-segment elevation myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2021;342:15–22. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.07.047
9. Tscharre M., Egger F., Machata M., Rohla M., Michael N., Neumayr M. et

al. Contemporary use of P2Y12-inhibitors in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention in Austria: A prospective, multi-centre registry. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179349. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179349
10. Чулков В.С., Чулков В.С., Эктова Н.А., Минина Е.Е., Жмайлова С.В., Окоменко Т.И. Антитромботическая терапия у кардиохирургических пациентов. *Современные проблемы науки и образования*. 2023;4. https://doi.org/10.17513/spno.32898
Chulkov V.S., Chulkov V.S., Ektova N.A., Minina E.E., Zhmaylova S.V., Okonenko T.I. Antithrombotic therapy in cardiac surgery patients. *Modern problems of science and education*. 2023;4. (In Russ.). https://doi.org/10.17513/spno.32898
11. Washam J.B., Dolor R.J., Jones W.S., Halim S.A., Hasselblad V., Mayer S.B. et al. Dual antiplatelet therapy with or without oral anticoagulation in the postdischarge management of acute coronary syndrome patients with an indication for long term anticoagulation: a systematic review. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2016;42(2):312. https://doi.org/10.1007/s11239-014-1094-1
12. Lip G.Y.H., Collet J.P., Haude M., Byrne R., Chung E.H., Fauchier L. et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace*. 2019;21(2):192–193. https://doi.org/10.1093/europace/euy174
13. Fiedler K.A., Maeng M., Mehilli J., Schulz-Schüpke S., Byrne R.A., Sibbing D. et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015;65(16):1619–1629. https://doi.org/10.1093/europace/euy174
14. Yasuda S., Kaikita K., Akao M., Ako J., Matoba T., Nakamura M. et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N. Engl. J. Med*. 2021;385(17):1632. https://doi.org/10.1056/nejmoa1904143
15. Storey R.F., Angiolillo D.J., Bonaca M.P., Thomas M.R., Judge H.M., Rollini F. et al. Platelet inhibition with ticagrelor 60 mg versus 90 mg twice daily in the PEGASUS-TIMI 54 trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2016;67(10):1145–1154. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.062
16. Jones W.S., Mulder H., Wruck L.M., Pencina M.J., Kripalani S., Muñoz D. et al. Comparative effectiveness of aspirin dosing in cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med*. 2021;384(21):1981–1990. DOI:10.1056/NEJMoa2102137

Информация о вкладе авторов

Михайлова Л.В. – идея проведения эксперимента, методология и научное руководство.

Филимонкина Ю.А. – проведение исследования, анализ и интерпретация результатов и написание статьи.

Рафальский В.В. – идея проведения эксперимента, написание и редактирование статьи, научное руководство.

Толмачева Е.О., Абрамов Д.А., Моисеева А.М. – обзор литературных источников, сбор материалов.

Северин А.Е. – сбор материалов, статистическая обработка результатов.

Белоусова Я.Д. – редактирование статьи.

Все авторы внесли эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации, разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Larisa V. Mikhailova – study concept, methodology and scientific supervision.

Iuliia A. Filimonkina – study conduction, results analysis and interpretation, writing the text.

Vladimir V. Rafalskiy – study concept, writing and editing of the text, scientific supervision.

Evgeniya O. Tolmacheva, Daniil A. Abramov, Anastasiya M. Moiseeva – literature processing, data collection.

Aleksander E. Severin – data collection, statistical processing of results.

Yana D. Belousova – editing of the text.

All authors made equivalent and equal contributions to the publication, made substantial contributions to the conceptualisation, conduct of the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

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

Сведения об авторах

Михайлова Лариса Викторовна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО), БФУ им. И. Канта, Калининград, Россия, https://orcid.org/0000-0001-5070-5955.

E-mail: mihalysa@mail.ru.

Филимонкина Юлия Александровна, ассистент, кафедра терапии Института медицины и наук о жизни (МЕДБИО), БФУ им. И. Канта, Калининград, Россия, https://orcid.org/0009-0000-1864-2448.

E-mail: j.filimonkina@mail.ru.

Толмачева Евгения Олеговна, студент 4-го курса, Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО), БФУ им. И. Канта, Калининград, Россия, https://orcid.org/0009-0008-9501-6115.

E-mail: tolmacheva.af@gmail.com.

Абрамов Даниил Алексеевич, студент 5-го курса, Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО), БФУ им. И. Канта, Калининград, Россия, https://orcid.org/0000-0003-3463-2164.

E-mail: danil.abramov0001@mail.ru.

Рафальский Владимир Витальевич, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии, Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО), БФУ им. И. Канта, Калининград, Россия, https://orcid.org/0000-0002-2503-9580.

E-mail: v.rafalskiy@mail.ru.

Information about the authors

Larisa V. Mikhailova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Therapy Department, Institute of Medicine and Life Sciences (MEDBIO), Immanuel Kant Baltic Federal University; Kaliningrad, Russia, https://orcid.org/0000-0001-5070-5955.

E-mail: mihalysa@mail.ru.

Iuliia A. Filimonkina, Assistant, Department of Therapy, Institute of Medicine and Life Sciences (MEDBIO), Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia, https://orcid.org/0009-0000-1864-2448.

E-mail: j.filimonkina@mail.ru.

Evgeniya O. Tolmacheva, 4th-year Student, Institute of Medicine and Life Sciences (MEDBIO), Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia, https://orcid.org/0009-0008-9501-6115.

E-mail: tolmacheva.af@gmail.com.

Daniil A. Abramov, 5th-year Student, Institute of Medicine and Life Sciences (MEDBIO), Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia, https://orcid.org/0000-0003-3463-2164.

E-mail: danil.abramov0001@mail.ru.

Vladimir V. Rafalskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Therapy, ONC Institute of Medicine and Life Sciences (MEDBIO), Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia, https://orcid.org/0000-0002-2503-9580.

E-mail: v.rafalskiy@mail.ru.

Моисеева Анастасия Михайловна, студент 4-го курса, Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО), БФУ им. И. Канта, Калининград, Россия, https://orcid.org/0009-0004-8250-0515.

E-mail: Anastasiya.moiseeva.020@mail.ru.

Северин Александр Евгеньевич, канд. техн. наук, доцент, Институт высоких технологий, БФУ им. И. Канта, Калининград, Россия, https://orcid.org/0009-0001-4928-2171.

E-mail: severin@list.ru.

Белоусова Яна Денисовна, врач-клинический фармаколог, аспирант по специальности «Фармакология, клиническая фармакология», ассистент кафедры терапии, ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)», БФУ им. И. Канта, Калининград, Россия, https://orcid.org/0000-0001-9333-1244.

E-mail: yana-belousova@inbox.ru.

Филимонкина Юлия Александровна,

e-mail: j.filimonkina@mail.ru.

Поступила 14.01.2025;
рецензия получена 25.03.2025;
принята к публикации 14.04.2025.

Anastasiya M. Moiseeva, 4th-year Student, Institute of Medicine and Life Sciences (MEDBIO), Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia, https://orcid.org/0009-0004-8250-0515.

E-mail: Anastasiya.moiseeva.020@mail.ru.

Aleksander E. Severin, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Institute of High Technology, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia, https://orcid.org/0009-0001-4928-2171.

E-mail: severin@list.ru.

Yana D. Belousova, MD, Postgraduate Student in Pharmacology, Clinical Pharmacology; Assistant, Department of Therapy Institute of Medicine and Life Sciences (MEDBIO), Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia, https://orcid.org/0000-0001-9333-1244.

E-mail: yana-belousova@inbox.ru.

Iuliia A. Filimonkina, e-mail: j.filimonkina@mail.ru.

Received 14.01.2025;
review received 25.03.2025;
accepted for publication 14.04.2025.

BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-122-132
УДК 616.126.52-089.819.843-77-092.9

Применение устройства для позиционирования створок аортального клапана при клапаносохраняющем протезировании корня аорты с реимплантацией аортального клапана (экспериментальное исследование)

В.Е. Успенский, М.В. Гуськова, В.Л. Сапранков, Я.Г. Торопова, С.А. Минин, А.В. Гурщенков, А.Б. Малашичева, М.Л. Гордеев

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России),
197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Аннотация

Введение. Клапаносохраняющее протезирование корня аорты с реимплантацией аортального клапана (АК) (операция Дэвида) характеризуется невысокими рисками тромбоэмболических и инфекционных осложнений. Отрицательными чертами являются большая длительность, риски геморрагических осложнений, оператор-зависимость. С целью повышения скорости выполнения, улучшения воспроизводимости и снижения оператор-зависимости мы разработали устройство для интраоперационного позиционирования створок АК. Оно представляет собой два одинаковых кольца-измерителя переменного диаметра, соединенных между собой тремя стойками с разъемными соединениями с зонами временной фиксации нитей при пробном позиционировании створок АК. Актуальной задачей являлось изучение применения устройства в эксперименте.

Цель исследования: оценка возможности и удобства клапаносохраняющего протезирования корня аорты с реимплантацией АК с применением разработанного устройства для позиционирования створок АК в эксперименте.

Материал и методы. В качестве моделей были использованы 10 трупных свиных сердец. Для реимплантации АК применялась стандартная техника операции Дэвида. После измерения параметров корня аорты, иссечения синусов Вальсальвы, выделения створок АК на комиссурах, проксимальной фиксации протеза аорты осуществлялось позиционирование створок для достижения максимальной площади коаптации и оптимального положения точки коаптации. Выполнялась статическая гидравлическая проба, при ее удовлетворительном результате фиксировались створки к стенке протеза.

Результаты. При исходных измерениях медианы (Me) межквартильные интервалы (Q1; Q3) диаметров синотубулярного соединения и фиброзного кольца (ФК) АК составили 21 (19; 21,3) и 20 (19; 21) мм соответственно. Статическая гидравлическая проба была неудовлетворительной в двух случаях: по причине неравномерного пролапса створок и из-за дефекта коаптации. Мы отметили неплотную фиксацию проксимального кольца в области ФК АК, сложности с перемещением раздвижных стоек и фиксацией нитей.

Заключение. В эксперименте изучено устройство для позиционирования створок АК при операции Дэвида. Стандартизация данного вида вмешательств позволит улучшить результаты, повысить воспроизводимость и увеличить число выполняемых операций. Направлениями дальнейшей работы являются совершенствование крепления устройства в области ФК АК, ряд конструктивных доработок, а также улучшение возможностей выполнений точных измерений параметров корня аорты.

Ключевые слова: аневризма; грудная аорта; аортальный клапан; воспроизводимость результатов; клапаносохраняющее протезирование; реимплантация; свинья.

Финансирование: исследование выполнено в рамках исполнения плановой темы государственного задания «Разработка устройства для клапаносохраняющей коррекции аортальной недостаточности», номер ЕГИСУ 123021000152-9.

Успенский Владимир Евгеньевич, e-mail: v.e.uspenskiy@gmail.com.

Для цитирования: Успенский В.Е., Гуськова М.В., Сапранков В.Л., Торопова Я.Г., Минин С.А., Гурщенков А.В., Малашичева А.Б., Гордеев М.Л. Применение устройства для позиционирования створок аортального клапана при клапаносохраняющем протезировании корня аорты с реимплантацией аортального клапана (экспериментальное исследование). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(2):122–132. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-122-132

Application of the device for aortic valve cusps positioning in valve-sparing aortic root replacement with aortic valve reimplantation (experimental study)

Vladimir E. Uspensky, Maria V. Guskova, Valeriy L. Saprankov, Yana G. Toropova, Sergey A. Minin, Anna B. Malashicheva, Mikhail L. Gordeev

Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Almazov NMRC), 2, Akkuratova str., Saint-Petersburg, 197341, Russian Federation

Abstract

Introduction. Valve-sparing aortic root replacement with aortic valve (AV) reimplantation (David procedure) is associated with low risks of thromboembolic and infectious complications. Its negative features are prolonged duration, risks of hemorrhage, and operator-dependence. To increase the speed of performance, improve reproducibility and reduce operator-dependence we have developed a device for intraoperative positioning of AV cusps. It consists of 2 identical rings-measuring devices of variable diameter, connected with each other by three struts with detachable connections with zones of temporary anchoring of sutures during the test positioning of cusps. The actual task was to study the application of the device in the experiment.

Aim: To evaluate the possibility and convenience of valve-sparing aortic root replacement with AV reimplantation using the developed device for positioning of AV cusps in experiment.

Material and Methods. 10 cadaveric porcine hearts were used as models. The standard David technique was used for AV reimplantation. After measurement of aortic root parameters, dissection of the sinuses of Valsalva, isolation of the AV cusps with the commissures, proximal anchoring of the aortic graft, positioning of the cusps was performed to achieve the maximum area of coaptation and optimal position of the coaptation point. A static hydraulic test was performed and if it was satisfactory, the cusps were sutured to the inner side of the graft wall.

Results. At baseline measurements, the medians (Q1; Q3) of sinotubular junction and aortic ring diameters were 21 (19; 21.3) and 20 (19; 21) mm, respectively. The static hydraulic test was unsatisfactory in two cases: due to asymmetric cusp prolapse and a coaptation defect. We noted loose anchoring of the proximal annulus in the area of aortic ring, difficulties in moving the sliding struts and anchoring of the sutures.

Conclusion. The study assessed the device for positioning of AV cusps during David procedure. Standardization of this surgery type will improve the results, increase reproducibility and the number of performed operations. The areas of further work are the improvement of the device anchoring in the area of aortic annulus, some constructive modifications, as well as the improvement of the possibility to perform accurate measurements of the aortic root parameters.

Keywords: aneurysm; thoracic aorta; aortic valve; reproducibility of results; valve-sparing replacement; swine.

Funding: the study was carried out within the framework of the implementation of the planned topic of the state assignment “Development of a device for valve-preserving correction of aortic insufficiency”, EGISU number 123021000152-9.

For citation: Uspensky V.E., Guskova M.V., Saprankov V.L., Toropova Ya.G., Minin S.A., Malashicheva A.B., Gordeev M.L. Application of the device for aortic valve cusps positioning in valve-sparing aortic root replacement with aortic valve reimplantation (experimental study). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(2):122–132. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-122-132

Введение

Клапаносохраняющее протезирование корня аорты применяется для хирургического лечения аневризм и расслоений корня и восходящей аорты (ВА) с начала 1990-х гг. Пациентами, у которых возможно проведение клапаносохраняющего протезирования корня аорты, являются лица с неизмененными створками аортального клапана (АК) без участков фиброза и / или кальциноза и аортальной регургитации (АР) вследствие расширения корня аорты (АР 1-го типа) либо обусловленной про-

лапсом створок (АР 2-го типа). Одной из методик сохранения АК является его реимплантация в протез корня аорты, предложенная T. David в 1992 г. и носящая его имя [1]. Преимуществом операции Дэвида над другими видами клапаносохраняющего протезирования корня аорты является стабилизация корня аорты на всех уровнях: фиброзного кольца (ФК) АК, синусов Вальсальвы, синотубулярного соединения (СТС). На сегодняшний день доступны 20-летние результаты клапаносохраняющего протезирования корня аорты с реимплантацией АК (операции Дэвида). В силу отсутствия факта замещения АК механическим либо биологическим протезом операция Дэвида характеризуется относительно низкими рисками тромбоэмболических, геморрагических и инфекционных осложнений, а также более высоким качеством жизни пациентов [2, 3]. Вместе с тем пациенты после операции Дэвида имеют более высокий риск рецидива АР, в ряде случаев приводящей к повторной операции [4, 5]. Операция Дэвида технически значительно сложнее замещения АК, корня и ВА клапаносодержащим кондуитом (операции Бенталла-Де Боно), в силу чего она входит в арсенал относительно небольшого количества клиник, доля этих операций среди всех вмешательств при заболеваниях ВА небольшая. Так, в нашей стране в 2022 г. было выполнено 3 010 операций на ВА с общей госпитальной летальностью 7,5%, включая лишь 346 (11,5%) операций Дэвида и 16 (0,53%) операций Florida Sleeve по реимплантации корня аорты [6].

Отрицательными сторонами клапаносохраняющих операций на корне аорты являются увеличенное время искусственного кровообращения и аноксии миокарда в сравнении с операцией Бенталла-Де Боно, технически менее удобное проведение реконструкции корня аорты в условиях минидоступа (верхней частичной J-образной стернотомии либо правосторонней боковой миниторакотомии), риски кровотечений интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде [5, 7]. Кроме того, операция Дэвида во многом остается оператор-зависимой, результаты которой коррелируют с личным опытом хирурга. Актуальными задачами являются повышение скорости выполнения, улучшение воспроизводимости, снижение оператор-зависимости, достижение стабильных результатов и приближение клапаносохраняющего протезирования корня аорты по сложности к рутинной операции протезирования АК. Для решения перечисленных задач нами было создано устройство для позиционирования створок АК при выполнении клапаносохраняющего протезирования корня аорты. Наша разработка основывается на результатах группы H. Akimoto (2001), а также на работах M. Jelenc и соавт. (2018) и A. Elibol (2020), предложивших разные варианты устройств, упрощающих выбор протеза аорты подходящего диаметра и нахождение оптимальной позиции створок АК при его реимплантации [8–11].

Разработанное устройство для интраоперационного позиционирования створок АК представляет собой два одинаковых кольца-измерителя переменного диаметра, соединенных между собой тремя стойками с разъемными соединениями. В качестве колец-измерителей были использованы обжимные хомуты-бабочки переменного диаметра, изготовленные из нержавеющей стали. Каждое из колец выполнено в виде металлической зубчатой полоски, изготовленной из нержавеющей стали, длиной 150 мм, шириной 9 мм, толщиной 0,5 мм, с нанесенными на внешней стороне полосок зубьями высотой 0,5 мм. Металлическая полоска одним концом жестко прикрепляется к основанию корпуса привода, в сечении имеющего форму трапеции. Другой конец (свободный) проходит через корпус привода, образуя кольцо. Диаметр кольца меняется при помощи привода, представляющего собой червячную передачу, вращаемую при помощи барашка. Червячная передача является зубчато-винтовым механизмом с осями вращения, расположенными под углом 90°, и обеспечивает двунаправленное вращение, позволяющее, соответственно, увеличивать и уменьшать диаметр кольца в диапазоне 25–40 мм.

Каждая из трех соединительных стоек представляет собой две раздвигающиеся панели. Панель большего размера, представляющая собой прямоугольный параллелепипед (внешняя часть стойки), имеет продольный паз, расположенный с одной из длинных плоских сторон и в сечении имеющий форму равнобедренной трапеции. Внутренняя часть стойки имеет поперечное сечение в форме равнобедренной трапеции, соответствующее пазу внешней части, и помещается внутрь последней, что обеспечивает возможность продольного перемещения частей стоек друг относительно друга. Это позволяет менять высоту конструкции в диапазоне 30–50 мм. Крепления стоек к проксимальному кольцу выполнены в виде прямоугольных параллелепипедов размерами (длина × ширина × высота) 10 × 10 × 16 мм с овальным отверстием в центре размером 12 × 7 мм, являющимся конструктивным элементом внешней части стойки. Крепления надеваются на силиконовые трубки, имеющие длину 10 мм, внешний диаметр 10 мм, внутренний диаметр 6 мм. Трубки, в свою очередь, надеваются на кольца-измерители, что позволяет обеспечивать перемещение креплений по периметру кольца с некоторым усилием за счет силы трения.

Крепления стоек к дистальному кольцу выполнены аналогично, однако присоединение дистальных креплений к дистальным концам стоек является разъемным – по типу шарикоподшипниковых. В верхней части каждого из креплений стоек к дистальному кольцу имеются Т-образные вырезы с помещенными внутрь элементами из мягкого силикона, обеспечивающие временную фиксацию нитей при тестовом позиционировании створок АК внутри протеза, а также фиксацию самого протеза. На этапе изготовления компонентов устройства было проведено их трехмерное моделирование в параметрической среде автоматизированного проектирования с открытым исходным кодом FreeCAD 0.20.1. Твердые компоненты модели изготавливались из полимолочной кислоты (PLA-пластик – polylactic acid) методом трехмерной печати по технологии FDM (fused deposition modeling – моделирование плавленым осаждением), эластичные – из резиноподобного фотополимера (Dropstil F556 10 shore A) также методом 3D-печати по технологии SLA (stereolithography – стереолитография). Все составляющие разработанного устройства нетоксичны, могут быть в разобранном виде стерилизованы без повреждений методом холодной стерилизации для последующего интраоперационного применения с помощью стерилизатора Sterrad. Получен патент «Устройство для интраоперационного позиционирования створок аортального клапана при формировании проксимального анастомоза сосудистого протеза с выходным трактом левого желудочка в процессе протезирования корня аорты с сохранением аортального

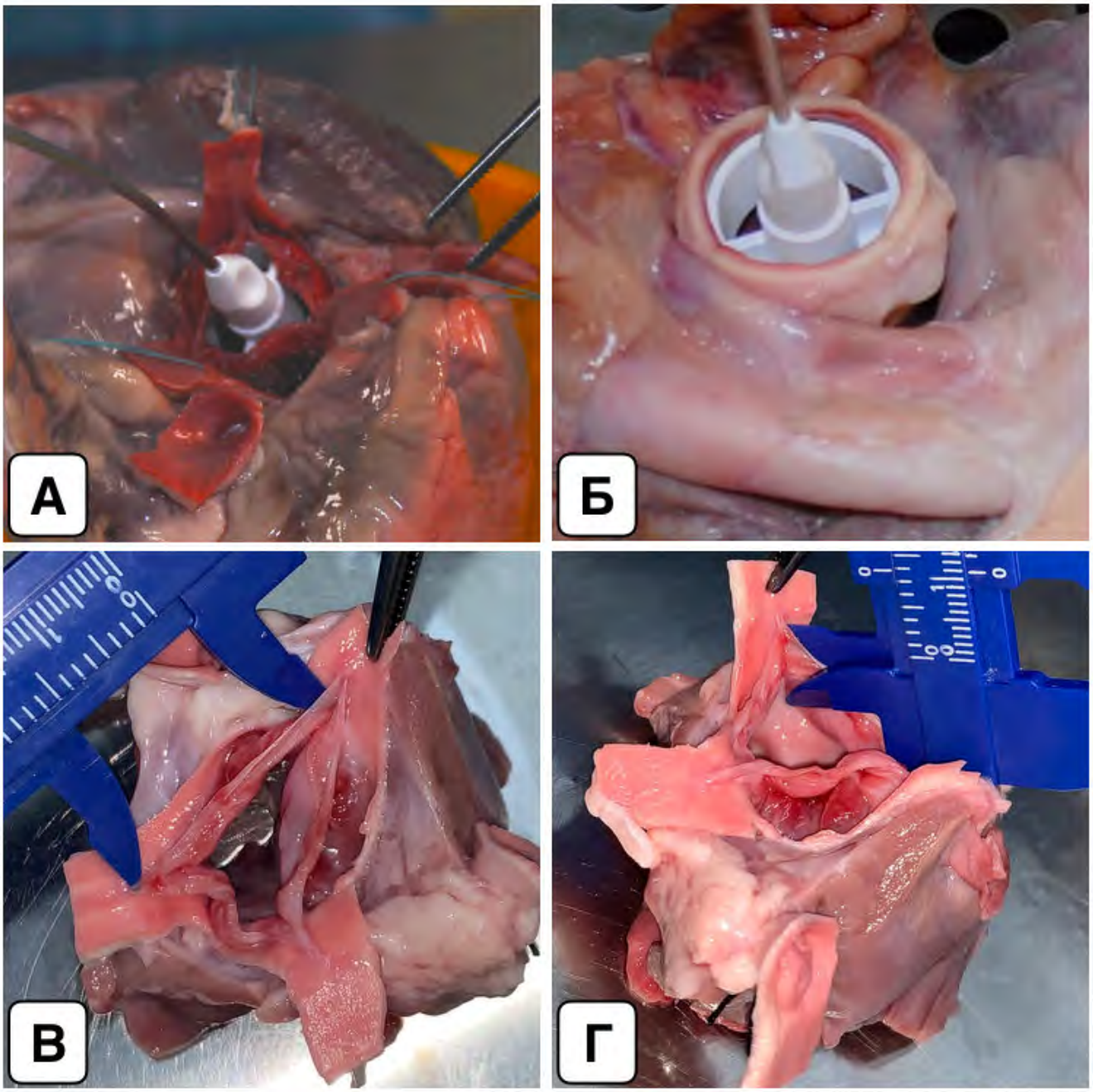


Рисунок 1. Измерения параметров препарата корня аорты. А – диаметр фиброзного кольца аортального клапана; Б – диаметр синотубулярного соединения; В – длина свободного края створки аортального клапана; Г – высота корня аорты
Figure 1. Measurements of aortic root preparation parameters. А – diameter of the sinotubular junction; Б – diameter of the aortic valve ring; В – length of the free edge of the aortic valve leaflet; Г – aortic root height

клапана методом реимплантации». Актуальной задачей является испытание разработанного устройства в эксперименте для выявления его преимуществ, недостатков, и определения направлений модернизации.

Цель исследования: оценка возможности и удобства клапаносохраняющего протезирования корня аорты с реимплантацией АК с применением разработанного устройства для позиционирования створок АК в эксперименте.

Материал и методы

В качестве экспериментальных моделей были использованы 10 трупных свиных сердец, анатомически схожих с сердцем человека [12]. На этапе подготовки модели проводилось выделение корня аорты с окружающими структурами и с иссечением тубулярной части ВА и ствола легочной артерии. В первых пяти экспериментах были использованы изолированные сердца без отдельного выделения корня аорты, в последующих – выделенные корни аорты после иссечения элементов предсердий, правого и левого желудочков до уровня выходного тракта левого желудочка (ВТЛЖ), а также после отсечения ВА дистальнее уровня СТС. С помощью стандартных калибров (сайзеров) для протезов клапанов сердца МедИнж измерялся диаметр СТС (рис. 1А) и ФК АК (рис. 1Б). Синусы Вальсальвы вместе с зонами устьев коронарных артерий иссекались, мобилизация корня аорты выполня-

лась до уровня миокарда. Створки АК выкраивались на комиссурах с оставлением полоски аорты шириной 1–2 мм для последующей фиксации створок внутри протеза аорты, через вершины комиссур проводились одиночные П-образные швы-держалки (шовный материал Premilene 4/0 с иглой 17 мм, B. Braun). Измерялись длина свободных краев створок (рис. 1В) и высота корня аорты, соответствующая высоте комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками АК (рис. 1Г) [13].

В нашей работе мы использовали линейные сосудистые протезы Intergard диаметром 26 и 28 мм. Выбирая диаметр протеза аорты для минимизации АР, мы опирались на значение диаметра ФК АК в мм, прибавляя к нему 3–5 мм (удвоенная толщина стенки аорты) [14]. Для проксимальной фиксации сосудистого протеза к области ВТЛЖ применялись 6 П-образных швов (шовный материал Premilene 4/0 с иглой 22 мм, B. Braun), проведенных из ВТЛЖ кнаружи через ФК АК с вколом под створками АК, выколом с внешней стороны корня аорты (рис. 2А) и проведением через проксимальную часть протеза. При этом выкроенные створки на комиссурах помещались внутрь протеза (рис. 2Б). В область ФК АК устанавливалось проксимальное кольцо-измеритель со стойками таким образом, что протез с помещенными внутрь стойками оказывался внутри, а проксимальное кольцо фиксировалось тремя из шести ранее проведенных нитей на турникетах (рис. 2В). Позиционирование проксимального кольца относительно его оси вращения осуществлялось так, чтобы каждая из стоек располагалась максимально близко к выкроенной комиссуре створки АК. Далее дистальное кольцо присоединялось к раздвижным стойкам, а швы-держалки, фиксированные к вершинам комиссур, проводились через дистальное кольцо и фиксировались в Т-образных вырезах в верхних частях стоек (рис. 2Г).

Путем перемещения верхних частей стоек по окружности (в горизонтальной плоскости) и комиссур в вертикальной плоскости выбиралась позиция створок АК для достижения максимальной площади коаптации, а также оптимального положения точки коаптации – на уровне либо выше плоскости ФК АК. Для дополнительной оптимизации позиционирования створок оценивалась их позиция при разном диаметре проксимальных и дистальных колец за счет вращения червячного привода. После достижения целевой позиции створок выполнялась статическая гидравлическая проба. В случае ее удовлетворительного результата фиксировались створки в области вершин комиссур к стенке сосудистого протеза ранее проведенными швами. Далее нити-держалки удалялись из Т-образных вырезов, от стоек-держалок отсоединялось дистальное кольцо, снималось проксимальное кольцо. 6 П-образных швов, ранее проведенных через ВТЛЖ и проксимальную часть сосудистого протеза, завязывались.

Завершающим этапом была фиксация створок к внутренней части сосудистого протеза непрерывным однорядным швом (шовный материал Premilene 4/0 с иглой 17 мм, B. Braun) и последующим проведением статической гидравлической пробы. Результат статической гидравлической пробы считался удовлетворительным при отсутствии визуального снижения уровня воды, удерживаемой в протезе сомкнутыми створками АК, в течение 30 с. В последних пяти экспериментах запирательная функция АК оценивалась на специальном испытательном стенде. Стенд для проведения гидравлической пробы был изготовлен из компонентов аппарата искусственного кровообращения. Заполнение стенда водой осуществлялось при помощи шприца Perfusor объемом 50 мл (B. Braun). Для измерения давления в системе использовался радиальный манометр АмТ с достижением целевого давления в системе 0,2 бар (150 мм рт. ст.), при котором оценивалась запирательная функция АК (рис. 3). Результат гидравлической пробы с применением стенда считался удовлетворительным при визуально закрытом АК после достижения целевого уровня давления в корне аорты и отсутствии либо минимальном подтекании воды, сомнительным – при явном подтекании воды между створками АК при целевом давлении, неудовлетворительным – при несмыкании створок АК и невозможности достижения целевого давления из-за сброса через АК.

Полученные данные были собраны и систематизированы в электронной таблице Apple Numbers (версия 3.6.2). Непрерывные данные представлены в формате «медиана (значения 25-го; 75-го процентилей)», а также минимальных и максимальных значений.

Результаты

По данным измерений параметров корня аорты до его экспериментального протезирования диаметры СТС и ФК АК находились преимущественно в пределах значений 20–21 мм. Длина свободного края створок АК во всех случаях была неодинаковой. Высота корня аорты была относительно небольшой (табл. 1).

Статическая гидравлическая проба была неудовлетворительной в двух случаях: вследствие неравномерного пролапса створок образца № 3 с исходно малым диаметром ФК АК и из-за дефекта коаптации образца № 10 с исходно небольшим диаметром ФК АК и относительно небольшими размерами створок (рис. 4).

В остальных случаях результат статической гидравлической пробы оценивался как удовлетворительный (рис. 5).

Следует отметить один сомнительный и два неудовлетворительных результата гидравлической пробы с применением стенда, из которых лишь в одном случае ранее был получен неудовлетворительный результат статической гидравлической пробы (табл. 2).

С позиций неудобств применения устройства мы отметили неплотную фиксацию проксимального кольца устройства в области ФК АК с помощью трех турникетов. При подборе высоты устройства перемещение раздвижных стоек в вертикальной плоскости неравномерно, конструкция фиксатора колец между собой ненадежна и отличается склонностью к рассоединению. Конструкция фиксации нитей в держателях, расположенных в верхних частях стоек, также не совсем удобна и требует приложения определенного усилия для закрепления монофиламентных нитей, вследствие чего нить может быть повреждена. Кроме того, общая высота устройства относительно велика, что может осложнить его применение в условиях ограниченного операционного поля.

Обсуждение

Отсутствие идеального заместителя клапана сердца является основной причиной совершенствования клапаносохраняющих технологий хирургического лечения аневризм и расслоений корня аорты. Эффективное и безопасное клапаносохраняющее протезирование корня аорты требует воссоздания нормальной планиме-

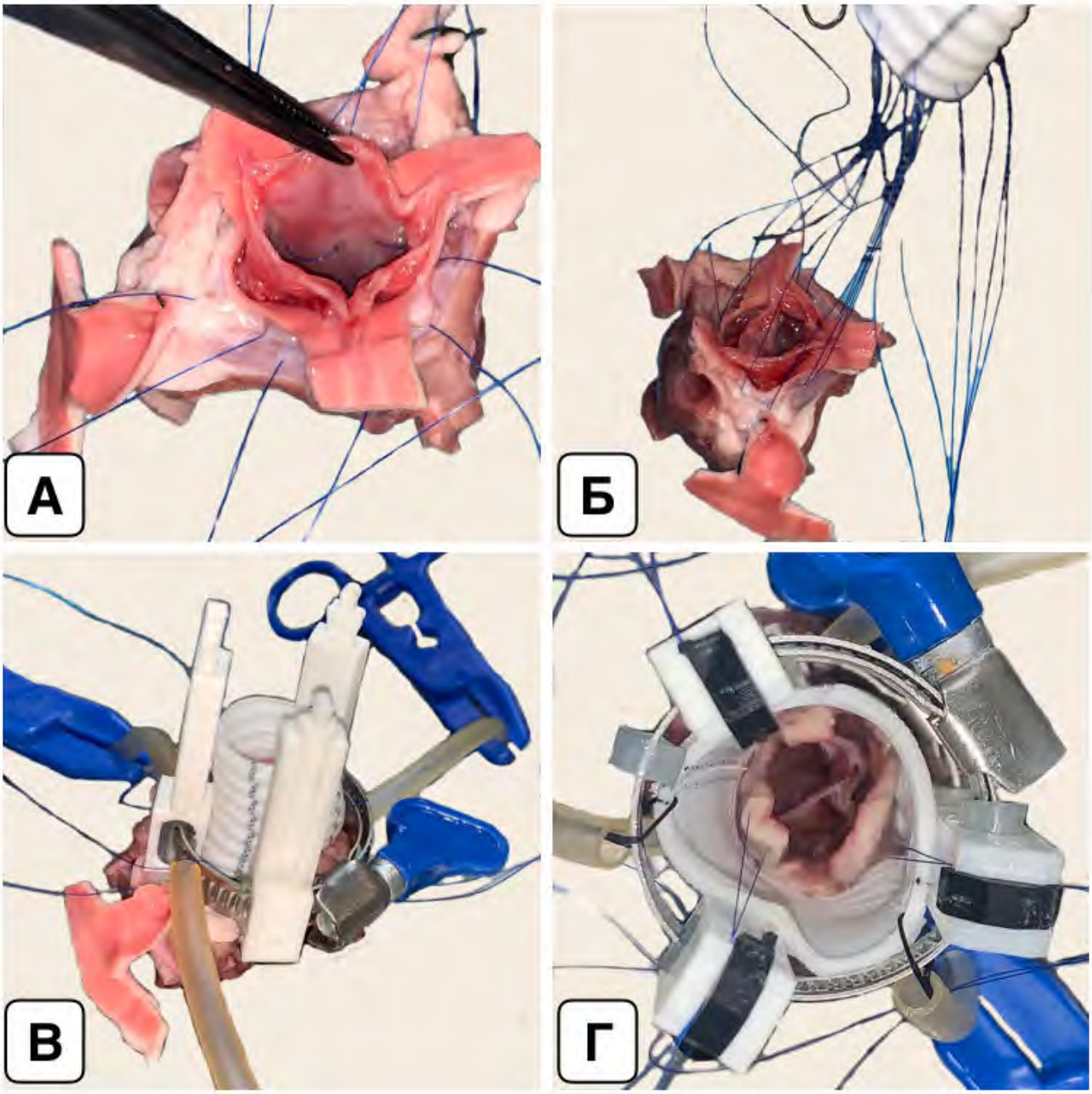


Рисунок 2. Этапы клапаносохраняющего протезирования корня аорты. А – синусы Вальсальвы иссечены, створки аортального клапана выделены на комиссурах, устья коронарных артерий мобилизованы, выходной тракт левого желудочка прошит 6 П-образными швами; Б – протез аорты прошит швами, ранее проведенными через выходной тракт левого желудочка; В – протез с помещенными внутрь створками клапана позиционирован в зоне корня аорты, проксимальное кольцо устройства фиксировано тремя швами, ранее проведенными через выходной тракт левого желудочка и взятыми в турникеты; Г – устройство в собранном виде, створки аортального клапана позиционированы внутри протеза
Figure 2. Stages of valve-sparing aortic root replacement. A – the sinuses of Valsalva were dissected, aortic valve cusps were isolated with the commissures, coronary artery orifices were mobilized, and the left ventricular outflow tract was sutured with 6 U-shaped sutures; Б – the aortic graft was sutured with sutures previously passed through the left ventricular outflow tract; B – the graft with the valve cusps placed inside is positioned in the area of the aortic root, the proximal ring of the device is anchored with three sutures previously passed through the left ventricular outflow tract and taken in tourniquets; Г – the device assembled, the aortic valve cusps are positioned inside the graft

трии створок АК и корня аорты, что невозможно без ректного представления об анатомии корня аорты. Для изучения клапаносохраняющего протезирования корня аорты адекватной экспериментальной моделью является свиной корень аорты, состоящий из почти идентичных анатомических структур [15]. Известно, что в норме существуют определенные соотношения размеров элементов корня аорты между собой. Если принять значение диаметра ВА на уровне синусов Вальсальвы за 1,0, то нормальный диаметр ФК АК составит 0,97, на уровне СТС – 0,81, а на уровне тубулярной части ВА – 0,87 [16]. Хороший результат клапаносохраняющего протезирования корня аорты базируется, среди прочих факторов, на «воссоздании» указанных анатомических взаимоотношений.

При клапаносохраняющем протезировании корня аорты выбор сосудистого протеза соответствующего диа-

 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-122-132

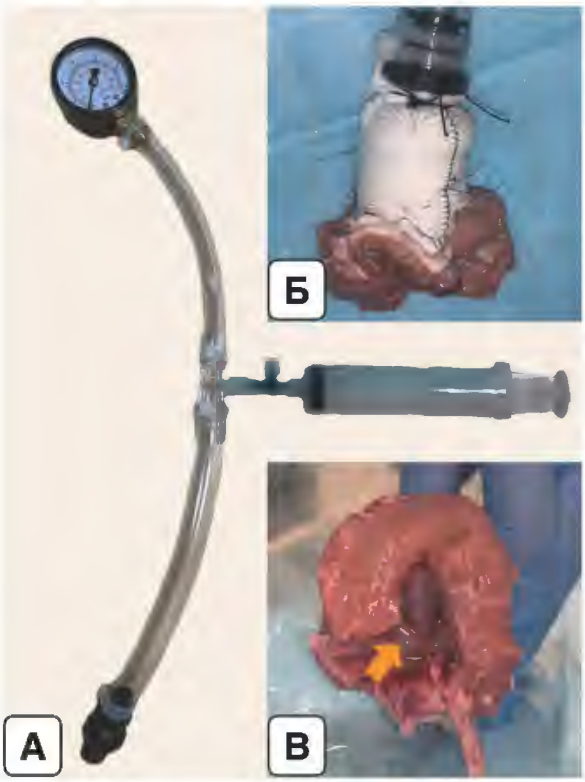


Таблица 1. Результаты измерений препаратов корня аорты

Table 1. Measurement results of aortic root preparations

Образец, номер	Диаметр, мм		Длина свободного края створки, мм			Высота корня аорты, мм
	СТС	ФК АК	ЛК	ПК	НК	
1	21	20	28	28	36	13
2	22	21	33	31	27	14
3	19	19	35	31	29	15
4	23	20	34	32	31	15
5	21	21	31	21	29	14
6	19	20	31	35	28	12
7	21	23	38	37	39	16
8	21	19	37	35	32	14
9	20	19	34	36	31	14
10	19	20	26	30	26	13
Медиана *(Q1; Q3)*	21 (19; 21,3)	20 (19; 21)	33,5 (30,3; 35,5)	31,5 (29,5; 35,3)	30 (27,8; 33)	14 (13; 15)
Минимум–максимум	19–23	19–23	26–38	21–37	26–39	12–16

Примечание. ЛК – левая коронарная; НК – некоронарная; ПК – правая коронарная; СТС – синотубулярное соединение; ФК АК – фиброзное кольцо аортального клапана; *(Q1; Q3)* – межквартильный интервал.

Рисунок 3. Оценка запирательной функции реимплантированного аортального клапана. А – стенд для проведения гидравлической пробы; Б – препарат протезированного корня аорты с реимплантированным аортальным клапаном закреплен на канюле; В – закрытый аортальный клапан (стрелка) в момент проведения гидравлической пробы

Figure 3. Assessment of the closing function of the reimplanted aortic valve. A – hydraulic test booth; Б – replaced aortic root preparation with reimplanted aortic valve attached to the cannula; B – closed aortic valve (arrow) at the moment of hydraulic test

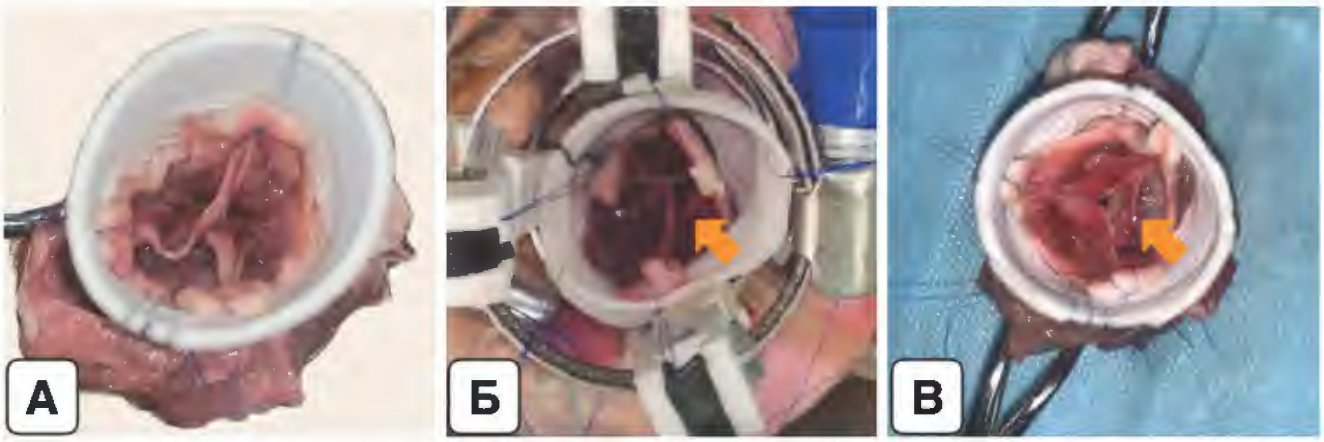


Рисунок 4. А – удовлетворительное позиционирование створок аортального клапана после его реимплантации; Б – дефект коаптации створок при их пробном позиционировании (стрелка); В – дефект коаптации створок после реимплантации аортального клапана (стрелка)

Figure 4. A – satisfactory positioning of the aortic valve cusps after reimplantation; Б – cusps coaptation defect during test positioning (arrow); B – cusps coaptation defect after aortic valve reimplantation (arrow)

метра играет немаловажную роль в успехе операции. По данным симуляционного исследования, при диаметрах ФК АК и СТС 24–26 мм достигается максимальная площадь коаптации, меньшая нагрузка на створки в диастолу и снижение напряжения сдвига потока в систолу [17].

Одним из условий клапаносохраняющего протезирования корня аорты с реимплантацией АК является отсутствие асимметричного расширения корня аорты и, соответственно, возможного неравномерного растяжения комиссур, результатом чего становится пролапс створок и нарушение их коаптации. В случаях хронической АР или дилатации корня аорты планиметрические характеристики последнего меняются. Важным этапом реимплантации АК является выбор необходимого диаметра протеза аорты. Имплантация створок АК в протез относительно малого диаметра приведет к их пролапсу, а использование протеза чересчур большого диаметра – к нарушению коаптации створок. Оптимальный диаметр протеза при реимплантации АК должен превышать диаметр ФК АК на 4–5 мм. Недостатком является то, что в ряде случаев измерения и, следовательно, выбор диаметра протеза аорты могут быть не совсем точны [18]. Неудовлетвори-

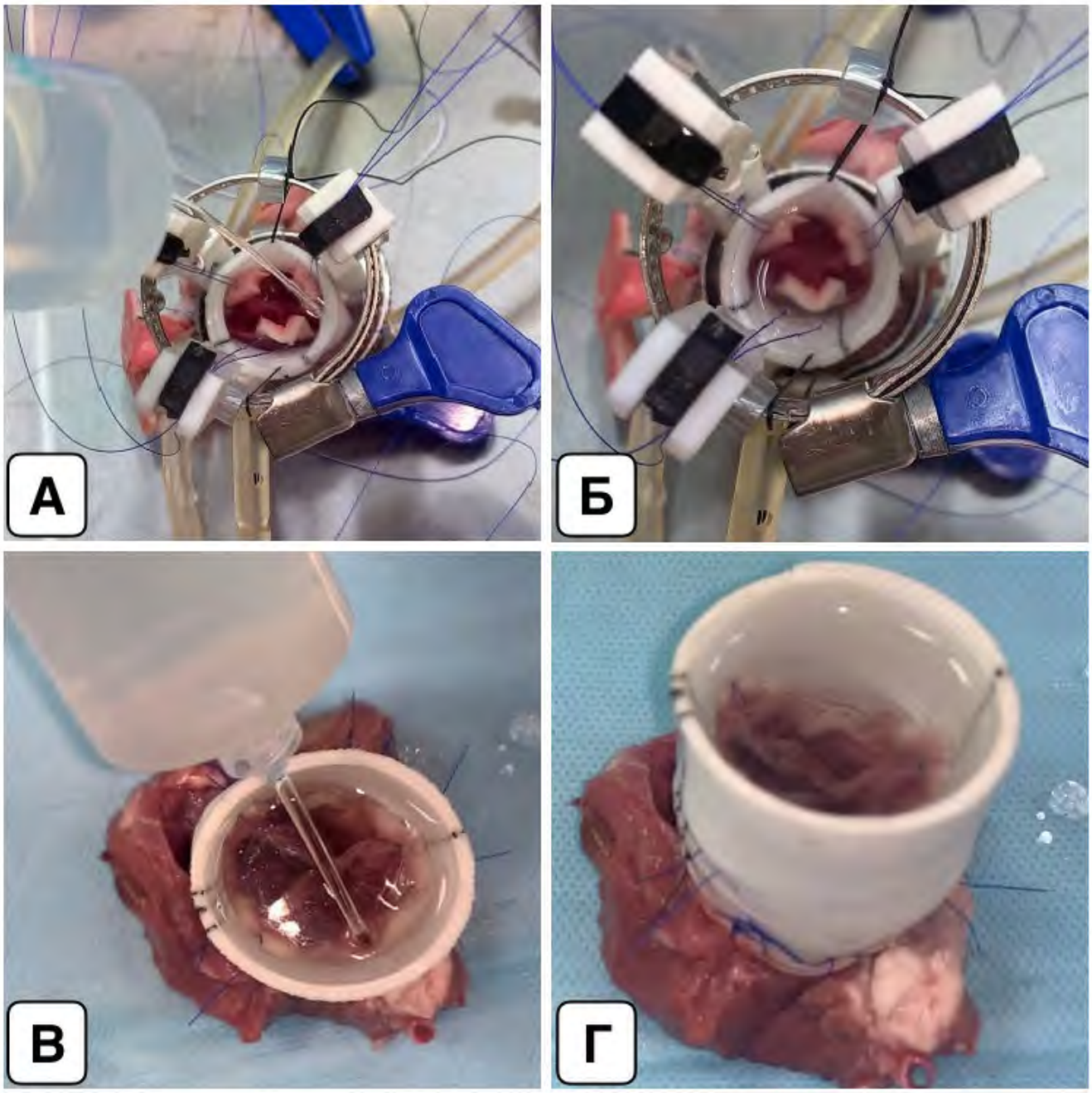


Рисунок 5. Проведение гидравлической пробы (А) и ее удовлетворительный результат (Б) при пробном позиционировании створок аортального клапана. Проведение гидравлической пробы (В) и ее удовлетворительный результат (Г) после реимплантации аортального клапана
Figure 5. Hydraulic test (A) and its satisfactory result (Б) during test positioning of the aortic valve cusps. Hydraulic test (B) and its satisfactory result (Г) after aortic valve reimplantation

тельный результат реимплантации АК был получен нами в двух случаях при заведомо большой разнице в диаметрах ФК АК и протеза аорты. Следует отметить случаи получения неудовлетворительных результатов гидравлической пробы с использованием специального стенда с достижением давления 150 мм рт. ст., когда ранее выполненная статическая гидравлическая проба оценивалась как удовлетворительная.

В ходе экспериментального исследования мы получили информацию о том, что разработанное устройство обеспечивает удовлетворительную и стабильную экспозицию зоны хирургической коррекции, снижает вероятность повреждения структур корня аорты в процессе реимплантации, в особенности створок АК. Элементами эффективной реконструкции АК являлась локализация точки коаптации створок АК выше уровня ФК АК, а также достаточная (не менее 3–4 мм) длина коаптации створок. Пробное позиционирование створок АК с их бесступенчатым перемещением в горизонтальной и вертикальной плоскостях упрощает нахождение оптимальной точки коаптации створок, выполнение гидравлических проб и, что еще более важно, позволяет сохранять оптимальную позицию створок до момента их фиксации внутри сосудистого протеза. Важным компонентом эффективной реконструкции может быть максимальное приближение соотношений диаметров ФК АК, синусов Вальсальвы и СТС

Таблица 2. Результаты моделирования протезирования корня аорты с реимплантацией аортального клапана
Table 2. Simulation results of aortic root replacement with aortic valve reimplantation

Образец, номер	Диаметр протеза аорты, мм	Гидравлическая проба		
		Статическая, при тестовом позиционировании створок АК	Статическая, после реимплантации створок АК	С применением стенда и давлением ~150 мм рт. ст.
1	28	+	+	неприменимо
2	28	+	+	неприменимо
3	28	–	–	неприменимо
4	28	+	+	неприменимо
5	28	+	+	неприменимо
6	26	+	+	–
7	28	+	+	+
8	26	+	+	+
9	26	+	+	+–
10	28	–	–	–

Примечание: АК – аортальный клапан. Результаты гидравлической пробы: + – удовлетворительный; +– – сомнительный; – – отрицательный.

к физиологическим [17]. Для решения этой задачи наше устройство позволяет оценивать коаптацию створок АК при переменных диаметрах ФК АК и СТС путем бесступенчатого изменения последних посредством червячного механизма.

Разработанное устройство представляет собой очередной шаг к стандартизации клапаносохраняющего протезирования корня аорты. Стандартизованным и физиологичным подходом, реализованным P. Youssefi и соавт. (2021), является использование комбинации ремоделирования корня аорты, ресуспензии створок и подклапанной аннулопластики ФК АК. Данная техника обеспечивает воспроизводимую технику реконструкции АК с удовлетворительными результатами [19]. Для решения задачи по воссозданию идеальных соотношений размеров элементов корня аорты J. Marom и соавт. (2024) создали компьютерную биомеханическую модель трехстворчатого АК, имитирующую 25 различных комбинаций ФК АК и СТС для любой из 5 заданных геометрических высот с определением эффективной высоты створок, высоты коаптации и механического напряжения для оценки возможных взаимных комбинаций компонентов АК. В анализируемом диапазоне геометрических высот изменение диаметра ФК АК оказывало более сильное влияние на оптимальную конфигурацию клапана, чем изменение диаметра СТС. Лучшие результаты были получены, когда диаметр СТС был на 2–4 мм больше ФК АК [20].

К ограничениям нашего исследования следует отнести небольшое количество экспериментов, измерение параметров корня аорты в условиях отсутствия давления, а также проведение ряда гидравлических проб в статических условиях. Еще одним ограничением является меньшее количество швов (6), фиксирующих протез аорты со стороны ВТЛЖ, по сравнению со стандартной методикой, когда применяется 12 швов. Это может приводить к сомнительному либо неудовлетворительному результату гидравлической пробы с использованием специального стенда.

В ходе испытаний был выявлен ряд несовершенств конструкции (неплотная фиксация устройства в области ФК АК, неравномерное перемещение раздвижных стоек, ненадежное крепление колец между собой, не совсем удобный способ фиксации нитей в держателях), которые будут устраняться при дальнейшей модернизации устройства. Направлениями дальнейшей работы являются изменение конструкции разъемных соединений и колец-измерителей, определение параметров безопасности и эффективности устройства для оптимизации клапаносохраняющей коррекции АР в эксперименте на крупных лабораторных животных, оценка результатов использования протеза с синусами (Valsalva), а также изучение функции реимплантированного АК в условиях пульсирующего потока.

Заключение

В эксперименте изучено разработанное устройство для позиционирования створок АК при клапаносохраняющем протезировании корня аорты с реимплантацией АК. Стандартизация данного вида вмешательств позволит улучшить результаты, повысить воспроизводимость и увеличить число выполняемых операций. Направлениями дальнейшей работы являются совершенствование крепления разработанного устройства в области ФК АК, ряд конструктивных доработок, а также улучшение возможностей выполнений точных измерений параметров корня аорты как до, так и в ходе проведения клапаносохраняющего протезирования аорты.

Литература / References

1. David T.E., Feindel C.M. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1992;103(4):617–621; discussion 622. PMID: 1532219
2. Mastrobuoni S., de Kerchove L., Navarra E., Watremez C., Vancraeynest D., Rubay J. et al. Long-term experience with valve-sparing reimplantation technique for the treatment of aortic aneurysm and aortic regurgitation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2019;158(1):14–23. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.10.155
3. Хван Д.С., Сирота Д.А., Жульков М.О., Ляшенко М.М., Чернявский А.М. Отдаленные результаты методики Florida sleeve у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты и сопутствующей аортальной недостаточностью. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020;26(4):108–118. https://doi.org/10.33529/ANGIO2020411

Khvan D.S., Sirota D.A., Zhulkov M.O., Lyashenko M.M., Chernyavsky A.M. Remote results of Florida sleeve technique in patients with ascending aortic aneurysms and aortic insufficiency. *Angiology and Vascular Surgery*. 2020;26(4):108–118. (In Russ.). https://doi.org/10.33529/ANGIO2020411
4. Klotz S., Stock S., Sievers H.H., Diwoky M., Petersen M., Stierle U. et al. Survival and reoperation pattern after 20 years of experience with aortic valve-sparing root replacement in patients with tricuspid and bicuspid valves. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2018;155(4):1403–1411.e1. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.12.039
5. Mastrobuoni S., Govers P.J., Veen K.M., Jahanyar J., van Saane S., Segreto A. et al. Valve-sparing aortic root replacement using the reimplantation (David) technique: a systematic review and meta-analysis on survival and clinical outcome. *Ann. Cardiothorac. Surg*. 2023;12(3):149–158. https://doi.org/10.21037/acs-2023-avs1-0038
6. Бокерия Л.А., Милиевская Е.Б., Прянишников В.В., Юрлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2022. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России, 2023:344. ISBN: 978-5-7982-0451-9.
Bokeria L.A., Milievskaya E.B., Pryanishnikov V.V., Yurlov I.A. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow: Bakoulev NMRC of CVS of the Ministry of Health of Russia; 2023:344. (In Russ.). ISBN: 978-5-7982-0451-9.
7. Lee H., Cho Y.H., Sung K., Kim W.S., Park K.H., Jeong D.S. et al. Clinical outcomes of root reimplantation and Bentall procedure: propensity score matching analysis. *Ann. Thorac. Surg*. 2018;106(2):539–547. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.02.057
8. Akimoto H., Tsuru Y., Yokoyama H., Sadahiro M., Tabayashi K. Commissure holder: an innovative device for aortic valve-sparing technique. *Ann. Thorac. Surg*. 2001;71(4):1380–1381. https://doi.org/10.1016/s0003-4975(00)02451-6
9. Elibol A. A novel device for technical standardization of valve-sparing aortic root reimplantation. *Turk. Gogus Kalp. Damar Cerrahisi Derg*. 2020;28(1):43–52. https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2020.19182
10. Jelenc M., Jelenc B., Kneževic I., Klokocovnik T. New graft sizing rings for aortic valve reimplantation procedures. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg*. 2018;26(1):1–3. https://doi.org/10.1093/icvts/ivx257
11. Tüzün E. Innovative method for standardization of valve sparing aortic root surgery. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*. 2020;28(1):53–54. https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2020.01948
12. Crick S.J., Sheppard M.N., Ho S.Y., Gebstein L., Anderson R.H. Anatomy of the pig heart: comparisons with normal human cardiac structure. *J. Anat*. 1998;193:105–119. https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.1998.19310105.x
13. Kubo S., Tanaka A., Omura A., Tsunemi K., Oka T., Okada K. et al. Long-term results of valve-sparing aortic root replacement and aortic cusp repair. *Ann. Thorac. Surg*. 2024;117(1):78–85. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2023.05.050
14. Sasaki K., Kunihara T., Kasegawa H., Seki M., Seki H., Takada J. et al. Aortic root geometry following valve-sparing root replacement with reimplantation or remodeling: experimental investigation under static continuous pressure. *J. Artif. Organs*. 2021;24(2):245–253. https://doi.org/10.1007/s10047-020-01242-4
15. Steindl J., Kirnbauer M., Fierlbeck J., Krieghofer M., Hitzl W., Hinterbuchner L. et al. Aortic root pressurizing device: aortic valve evaluation during cardioplegic arrest. *Ann. Thorac. Surg*. 2020;109(5):1605–1610. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.10.080
16. Irace F.G., Chirichilli I., Salica A., D'Aleo S., Guerrieri Wolf L., Garufi L., et al. Aortic root anatomy after aortic valve reimplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2023;165(4):1335–1342.e2. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.03.115
17. Tretter J.T., Burbano-Vera N.H., Najm H.K. Multi-modality imaging evaluation and pre-surgical planning for aortic valve-sparing operations in patients with aortic root aneurysm. *Ann. Cardiothorac. Surg*. 2023;12(4):295–317. https://doi.org/10.21037/acs-2023-avs2-0040
18. Perri J.L., Chen E.P. Valve-sparing root replacement-reimplantation technique. *Ann. Cardiothorac. Surg*. 2023;12(3):268–275. https://doi.org/10.21037/acs-2022-avs1-12
19. Youssefi P., Zacek P., Berrebi A., Czytrom D., Mankoubi L., Noghin M. et al. Root repair with aortic ring annuloplasty using the standard approach. *J. Cardiovasc. Surg*. (Torino). 2021;62(1):12–18. https://doi.org/10.23736/s0021-9509.20.11690-2
20. Marom G., Weltert L.P., Raanani E., Chirirchilli I., Giebels C., Irace F.G., et al. Systematic adjustment of root dimensions to cusp size in aortic valve repair: a computer simulation. *Interdiscip. Cardiovasc. Thorac. Surg*. 2024;38(2). https://doi.org/10.1093/icvts/ivae024

Информация о вкладе авторов

Успенский В.Е., Гордеев М.Л. – концепция и дизайн исследования.
Успенский В.Е., Гуськова М.В., Торопова Я.Г., Минин С.А., Гурщенков А.В. – сбор и обработка данных.
Успенский В.Е., Сапранков В.Л. – статистическая обработка, написание текста.
Успенский В.Е., Малашичева А.Б., Гордеев М.Л. – редактирование.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Uspensky V.E., Gordeev M.L. – study concept and design.
Uspensky V.E., Guskova M.V., Toropova Ya.G., Minin S.A., Gurshchenkov A.V. – data collection and processing.
Uspensky V.E., Saprankov V.L. – statistical processing, manuscript writing.
Uspensky V.E., Malashicheva A.B., Gordeev M.L. – manuscript editing.

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

Сведения об авторах

Успенский Владимир Евгеньевич, д-р мед. наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией заболеваний аорты и аортального клапана, Институт сердца и сосудов, НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, http://orcid.org/0000-0002-7929-0594.

E-mail: v.e.uspenskiy@gmail.com.

Гуськова Мария Владимировна, врач-стажер, отделение сердечно-сосудистой хирургии № 1, НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, http://orcid.org/0009-0003-9115-0230.

E-mail: mashka.guskova@mail.ru.

Сапранков Валерий Леонидович, врач-сердечно-сосудистый хирург, отделение сердечно-сосудистой хирургии № 1, НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, http://orcid.org/0000-0002-5148-4303.

E-mail: valeriysaprankov@gmail.com.

Торопова Яна Геннадьевна, д-р биол. наук, заместитель директора по научной работе, Институт экспериментальной медицины, НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, http://orcid.org/0000-0003-1629-7868.

E-mail: yana.toropova@mail.ru.

Information about the authors

Vladimir E. Uspensky, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Laboratory of Aorta and Aortic Valve Diseases, Almazov NMRC, Saint-Petersburg, Russia, http://orcid.org/0000-0002-7929-0594.

E-mail: v.e.uspenskiy@gmail.com.

Maria V. Guskova, Fellow Physician, Cardiovascular Surgery Department 1, Almazov NMRC, Saint-Petersburg, Russia, http://orcid.org/0009-0003-9115-0230.

E-mail: mashka.guskova@mail.ru.

Valeriy L. Saprankov, Cardiovascular Surgeon, Cardiovascular Surgery Department 1, Almazov NMRC, Saint-Petersburg, Russia, http://orcid.org/0000-0002-5148-4303.

E-mail: valeriysaprankov@gmail.com.

Yana G. Toropova, Dr. Sci. (Biol.), Deputy Director for Research, Institute of Experimental Medicine, Almazov NMRC, Saint-Petersburg, Russia, http://orcid.org/0000-0003-1629-7868.

E-mail: yana.toropova@mail.ru.

Минин Сергей Александрович, врач-анестезиолог-реаниматолог, НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: meenka@yandex.ru.

Гурщенков Александр Викторович, канд. мед. наук, доцент, кафедра сердечно-сосудистой хирургии, Институт медицинского образования, НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, http://orcid.org/0000-0001-8494-0646.

E-mail: gurschenkov_av@almazovcentre.ru.

Малашичева Анна Борисовна, д-р биол. наук, руководитель научно-исследовательской группы молекулярных механизмов кальцификации, Институт молекулярной биологии и генетики, НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, http://orcid.org/0000-0002-0820-2913.

E-mail: amalashicheva@gmail.com.

Гордеев Михаил Леонидович, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, научно-исследовательский отдел кардиоторакальной хирургии, НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, http://orcid.org/0000-0001-5362-3226.

E-mail: mlgordeev@mail.ru.

Успенский Владимир Евгеньевич,

e-mail: v.e.uspenskiy@gmail.com.

Поступила 15.11.2024;
рецензия получена 16.01.2025;
принята к публикации 26.02.2025.

Sergey A. Minin, Anesthesiologist-Resuscitator, Almazov NMRC, Saint-Petersburg, Russia.

E-mail: meenka@yandex.ru.

Alexander V. Gurshchenkov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Cardiovascular Surgery, Almazov NMRC, Saint-Petersburg, Russia, http://orcid.org/0000-0001-8494-0646.

E-mail: gurschenkov_av@almazovcentre.ru.

Anna B. Malashicheva, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Research Group of Molecular Mechanisms of Calcification, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov NMRC, Saint-Petersburg, Russia, http://orcid.org/0000-0002-0820-2913.

E-mail: amalashicheva@gmail.com.

Mikhail L. Gordeev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Research Scientist, Research Department of Cardiothoracic Surgery, Almazov NMRC, Saint-Petersburg, Russia, http://orcid.org/0000-0001-5362-3226.

E-mail: mlgordeev@mail.ru.

Vladimir E. Uspensky, e-mail: v.e.uspenskiy@gmail.com.

Received 15.11.2024;
review received 16.01.2025;
accepted for publication 26.02.2025.

(cc) BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-133-141
УДК 547.785.51:615.214-092.9

Антипсихотическая активность производного бензимидазола РУ-31 на моделях психоза у крыс

К.Ю. Калитин[1, 2, 3], О.Ю. Муха[1, 2]

[1] Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России), 400131, Российская Федерация, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

[2] Научный центр инновационных лекарственных средств Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (НЦИЛС, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России), 400087, Российская Федерация, Волгоград, ул. Новороссийская, 39

[3] Южный федеральный университет (ЮФУ), 344006, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, 105/42

Аннотация

Шизофрения представляет собой сложное психическое расстройство, характеризующееся нарушениями когнитивных функций, эмоциональной регуляции и поведения. Особый интерес представляют селективные антагонисты 5-HT2A-рецепторов как потенциальные антипсихотические средства, обладающие более благоприятным профилем безопасности по сравнению с традиционными нейролептиками.

Цель: исследование нейрофизиологических и поведенческих эффектов селективного антагониста 5-HT2A-рецепторов РУ-31 в сравнении с клозапином на моделях шизофреноподобных нарушений, индуцированных кетамином и неонатальным повреждением вентрального гиппокампа (ГПК).

Материал и методы. В экспериментах использовались половозрелые белые крысы-самцы массой 250–290 г. Локальные полевые потенциалы (LFP) регистрировались в медиальной префронтальной коре (мПФК) и ГПК после введения кетамина (20 мг/кг) с последующим введением клозапина (7,5 мг/кг) или соединения РУ-31 (10 мг/кг). Выполнялся спектральный анализ сигналов. Для оценки функциональной связанности между мПФК и ГПК рассчитывался взвешенный индекс фазовой задержки (wPLI). Поведенческие нарушения оценивались в тестах апоморфин-индуцированной стереотипии, предпочтения сахарозы и отсроченного чередования в Т-образном лабиринте у крыс с неонатальным разрушением вентрального ГПК.

Результаты. Инъекция кетамина вызывала выраженные изменения нейрофизиологических параметров, включая гиперсинхронизацию в мПФК (увеличение мощности в дельта-, тета-, альфа- и гамма-частотных диапазонах, $p < 0,05$) и десинхронизацию в ГПК (снижение мощности альфа- и бета-частотных диапазонов, $p < 0,05$), а также функциональной связанности между этими областями ($p < 0,05$). В отличие от клозапина соединение РУ-31 проявляло нормализующее действие на спектральные характеристики сигналов и функциональную коннективность. Поведенческие тесты показали, что оба соединения уменьшали выраженность стереотипии, ангедонии и когнитивных нарушений.

Заключение. Селективный антагонист 5-HT2A-рецепторов РУ-31 оказался эффективным в восстановлении нейрофизиологических и поведенческих изменений, связанных с шизофреноподобными состояниями. Его влияние на функциональную связанность и когнитивные параметры подчеркивает важность серотонинергической модуляции в патогенезе и терапии психотических расстройств.

Ключевые слова: шизофрения; кетамин; неонатальное повреждение вентрального гиппокампа; функциональная коннективность; LFP; 5-HT2A-рецепторы; когнитивные нарушения.

Финансирование: работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Соответствие принципам этики: исследование выполнено в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики и Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, и одобрено локальным этическим комитетом Волгоградского государственного медицинского университета (регистрационный номер IRB00005839 IORG0004900, справка № 2024/221 от 03.04.2024 г.).

Для цитирования: Калитин К.Ю., Муха О.Ю. Антипсихотическая активность производного бензимидазола РУ-31 на моделях психоза у крыс. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(2):133–141. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-133-141

Муха Ольга Юрьевна, e-mail: olay.myha14@gmail.com.

Antipsychotic activity of benzimidazole derivative RU-31 in rat models of psychosis

Konstantin Yu. Kalitin[1, 2, 3], Olga Yu. Mukha[1, 2]

[1] Volgograd State Medical University (VolgSMU), 1, Pavshikh Bortsov Squ., Volgograd, 400131, Russian Federation

[2] Scientific Center for Innovative Drugs of Volgograd State Medical University (SCID, VolgSMU), 39, Novorossiyskaya Str., Volgograd, 400087, Russian Federation

[3] Southern Federal University (SFU), 105/42, Bolshaya Sadovaya Str., Rostov-on-Don, 344006, Russian Federation

Abstract

Schizophrenia is a complex mental disorder characterized by disturbances in cognitive functions, emotional regulation, and behavior. Selective 5-HT2A receptor antagonists are of particular interest as potential antipsychotic agents due to their more favorable safety profile compared to traditional neuroleptics.

Aim: To compare the neurophysiological and behavioral effects of the selective 5-HT2A receptor antagonist RU-31 and clozapine in ketamine and neonatal ventral hippocampal lesion (NVHL) models of schizophrenia.

Material and Methods. Adult male white rats weighing 250-290 g were used in the experiments. Local field potentials (LFP) were recorded in the medial prefrontal cortex (mPFC) and hippocampus (Hipp) following ketamine administration (20 mg/kg) and subsequent treatment with either clozapine (7,5 mg/kg) or RU-31 (10 mg/kg). Spectral analysis of the signals was performed. The weighted phase lag index (wPLI) was calculated to assess the functional connectivity between the mPFC and Hipp. Behavioral impairments were assessed using the apomorphine-induced stereotypy test, the sucrose preference test, and the delayed spatial alternation task in a T-maze in rats with ventral hippocampus lesions.

Results. Ketamine injection induced significant neurophysiological changes. These included hypersynchronization in the mPFC, evidenced by increased power in the delta, theta, alpha, and gamma frequency ranges ($p < 0.05$), and desynchronization in the Hipp, indicated by decreased power in the alpha and beta frequency ranges ($p < 0.05$). Additionally, there was a decrease in functional connectivity between these brain areas ($p < 0.05$). In contrast to clozapine, compound RU-31 exhibited a normalizing effect on the spectral characteristics of signals and functional connectivity. Behavioral tests showed that both compounds reduced the severity of stereotypy, anhedonia, and cognitive impairment.

Conclusion. The selective 5-HT2A receptor antagonist RU-31 was effective in reversing neurophysiological and behavioral changes associated with schizophrenia-like conditions. Its effect on functional connectivity and cognitive parameters emphasizes the importance of serotonergic modulation in the pathogenesis and treatment of psychotic disorders.

Keywords:	schizophrenia; ketamine; neonatal ventral hippocampal lesion; functional connectivity; LFP; 5-HT2A receptors; cognitive impairment.
Funding:	the work was carried out without the use of grants or financial support from public, non-profit and commercial organizations.
Compliance with ethical standards:	the study was conducted in accordance with the principles of Good Laboratory Practice and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes and was approved by the Local Ethics Committee of Volgograd State Medical University (registration number IRB00005839 IORG0004900, Minutes No. 2024/221 dated April 3, 2024).
For citation:	Kalitin K.Yu., Mukha O.Yu. Antipsychotic activity of benzimidazole derivative RU-31 in rat models of psychosis. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(2):133–141. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-133-141

Введение

Шизофрения и другие психотические расстройства сопровождаются выраженными изменениями нейрональной активности [1], которые проявляются в нарушении функциональной связанности между медиальной префронтальной корой (мПФК), гиппокампом (ГПК) и другими структурами лимбической системы [2, 3]. Указанные области мозга играют ключевую роль в в регуляции высших когнитивных функций и эмоций [4]. Несмотря на значительные достижения в области психофармакологии, разработка новых терапевтических стратегий, направленных на коррекцию психических нарушений, остается актуальной задачей.

Современные представления о патогенезе психотических расстройств основываются на гипотезе нарушения баланса между возбуждающей и тормозной нейротрансмиссией. Глутаматергическая гипотеза шизофрении предполагает, что гипофункция рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) приводит к дисбалансу в работе нейрональных сетей и нарушению нейропластичности [5]. В этой связи антагонисты NMDA-рецепторов, такие как кетамин, широко используются для моделиро-

вания психоза у экспериментальных животных. Применение таких моделей позволяет не только исследовать патофизиологические механизмы, но и тестировать потенциал новых фармакологических соединений для лечения психотических расстройств. В качестве альтернативной модели выполнялась неонатальная деструкция вентрального гиппокампа, которая приводила к нарушениям поведения, аналогичным тем, что наблюдаются при шизофрении. Это подтверждается данными о вовлеченности ГПК в патогенез заболевания [6].

Важным аспектом современных исследований является разработка соединений с высокой избирательностью к отдельным нейротрансмиттерным системам. В частности, антагонисты 5-HT2A-рецепторов, такие как РУ-31, представляют интерес как перспективные агенты для коррекции психотических нарушений. Препарат клозапин, относящийся к группе атипичных антипсихотиков, уже доказал свою эффективность в устранении ряда симптомов шизофрении, однако его клиническое применение связано с высоким риском побочных эффектов [7]. В этой связи поиск новых соединений, оказывающих сравнимые с клозапином механизмы нейролептического действия, но обладающих более благоприятным профилем побочных эффектов, остается важным направлением.

Электрофизиологические методы исследования важны для понимания нейробиологических механизмов шизофрении и действия антипсихотических препаратов [8]. Основными подходами являются регистрация вызванных потенциалов (ERP), электроэнцефалография (ЭЭГ) и магнитоэнцефалография (МЭГ) [9]. Исследования показывают, что при шизофрении наблюдаются характерные изменения в компонентах P50, N100 и P300-вызванных потенциалов, что отражает нарушения в обработке сенсорной информации и когнитивных процессах [10]. Особое внимание уделяется негативности рассогласования (MMN); этот параметр значительно снижен у пациентов с шизофренией и может служить потенциальным биомаркером заболевания [11]. Регистрация локальных полевых потенциалов (LFP) в различных областях мозга позволяет детально исследовать нарушения осцилляторной активности при шизофрении. Важными маркерами заболевания являются изменения в гамма- (30–80 Гц) и тета- (4–8 Гц) ритмах, которые также связаны с когнитивными нарушениями [12]. Анализ функциональной коннективности между различными областями мозга позволяет отслеживать нарушения в синхронизации нейронных сетей.

В данной работе проводили регистрацию LFP и анализ функциональной связанности на основе взвешенного индекса фазовой синхронизации (wPLI). С помощью данных методов выполняли оценку влияния исследуемых соединений на нейрональные процессы в мПФК и ГПК, играющих критическую роль в реализации когнитивных функций.

Дополнительную оценку эффектов осуществляли с помощью комплекса поведенческих тестов, включающих исследование апоморфин-индуцированной стереотипии, предпочтения сахарозы и отсроченного чередования. Выбор данных поведенческих тестов обусловлен необходимостью комплексной оценки влияния исследуемого соединения РУ-31 на различные аспекты психопатологии, релевантные шизофрении. Апоморфин-индуцированная стереотипия моделирует позитивную симптоматику, а именно двигательные нарушения, позволяя оценить антипсихотический потенциал соединения. Предпочтение сахарозы используется для оценки ангедонии, ключевого негативного симптома, связанного со снижением мотивации и удовольствия. Отсроченное чередование, в свою очередь, характеризует когнитивные функции, в частности рабочую память, которая часто нарушена при шизофрении. Интеграция электрофизиологических и поведенческих методов исследования позволяет не только подтвердить терапевтический потенциал соединения РУ-31, но также уточнить специфические механизмы его действия, что создает основу для разработки инновационных терапевтических стратегий в области психофармакологии.

Цель исследования: изучение влияния соединения РУ-31 и клозапина на нейрофизиологические, поведенческие и когнитивные нарушения, индуцированные кетамином и путем неонатального повреждения вентрального ГПК (NLVH).

Материал и методы

Электрофизиологические эксперименты, включающие регистрацию LFP, проводили на половозрелых белых крысах-самцах (n = 20) в возрасте 4–5 мес. с массой тела 250–290 г. Моделирование психоза осуществляли на крысах-самцах (n = 35), отобранных на 7-е сутки постнатального развития. Животных содержали в стандартных условиях вивария с 12-часовым световым циклом и температурным режимом 22 ± 2 °C, обеспечивая свободный доступ к полнорационному гранулированному корму (ГОСТ Р 50258-92) и воде. Все эксперименты выполняли в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для научных целей, а также с принципами надлежащей лабораторной практики (GLP) (ГОСТ 33044-2014, 2021).

Имплантацию электродов из нержавеющей стали (ø 0,1 мм) проводили под хлоралгидратным наркозом (400 мг/кг, в/б). После исчезновения роговичного рефлекса крыс фиксировали в стереотаксическом аппарате, стоматологическим буром в черепе проделывались отверстия (ø 1 мм), электроды размещали в соответствии со стереотаксическим атласом в правое полушарие мозга: мПФК – AP = +3,2 мм, ML = +0,6 мм, DV = 3,0 мм; ГПК – AP = –4,9 мм, ML = +4,8 мм, DV = 6,0 мм. Электроды фиксировали к черепу самоотвердевающей пластмассой (Белакрил-Э ХО, Россия) и двумя винтами из нержавеющей стали.

В данном исследовании были изучены особенности влияния клозапина (n = 10) и соединения РУ-31 (n = 10) на кетамин-индуцированные нейрофизиологические нарушения (рис. 1).

Перед введением фармакологических агентов регистрировали фоновую электрокортикографическую активность на протяжении 10 мин. Затем внутрибрюшинно вводили кетамин (20 мг/кг; ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) и через 20 мин регистрировали мозговую активность (10 мин). После этого вводили внутрибрюшинно клозапин (7,5 мг/кг; Органика, Россия) или соединение РУ-31 (10 мг/кг; НИИ физической и органической химии, ЮФУ, Россия) и через 20 мин фиксировали биоэлектрическую активность на протяжении 10 мин. Запись сигналов осуществляли с использованием лабораторного электроэнцефалографа NVX-36 (МКС, Россия) монополярным монтажом, импеданс электродов < 5 кОм.

Обработку сигналов и расчет спектральных характе-

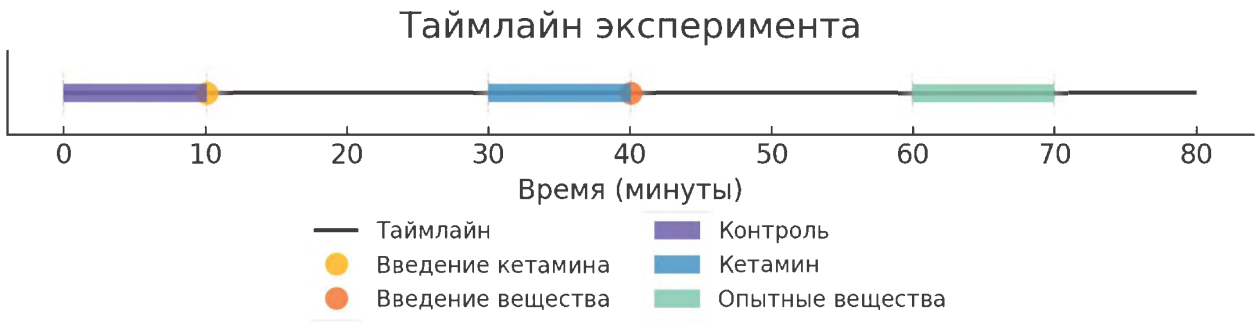


Рисунок 1. Схема электрофизиологических исследований. Точками показано время введения веществ, цветными линиями отмечены периоды регистрации биоэлектрической активности мозга крыс
Figure 1. Timeline of electrophysiological experiments. Dots indicate substance administration times; colored lines represent periods of brain activity recording in rats

ристик, а также взвешенного индекса фазовой задержки (wPLI) проводили с использованием Python (v.3.11.3) и пакета MNE Python (v.1.6.1). Для фильтрации сигнала применяли FIR-фильтр с полосой пропускания от 0,5 до 50 Гц, а для удаления артефактов – метод независимых компонент. Спектральный анализ осуществляли методом прямого дискретного преобразования Фурье для частотных диапазонов: дельта (0,5–4 Гц), тета (4–8 Гц), альфа (8–12 Гц), бета (12–30 Гц), гамма (30–50 Гц). Для анализа wPLI использовали те же диапазоны частот.

Чтобы оценить функциональную связанность между сигналами с мПФК и ГПК использовали взвешенный индекс фазовой задержки (wPLI). Расчет wPLI между электродами проводили с использованием пакета программного обеспечения MNE Python v.1.6.1 (BSD-3-Clause license) для следующих частотных диапазонов: дельта (0,5–4 Гц), тета (4–8 Гц), альфа (8–12 Гц), бета (12–30 Гц) и гамма (30–50 Гц).

При моделировании психоза методом неонатальной деструкции вентрального ГПК (NLVH) на 7-е сутки постнатального развития крыс распределяли на опытные группы и группу ложного оперативного вмешательства (ЛО). Животных подвергали гипотермии на влажном льду в течение 15 мин, после чего наносили лидокаин и выполняли разрез для обнажения черепа. В рамках модели NLVH в вентральный ГПК вводили 1,5 мкг иботеновой кислоты (ИК) (Sigma, США) в 0,3 мкл искусственной спинномозговой жидкости (ACSF) со скоростью 0,15 мкл/мин. После процедуры животных согревали и возвращали в клетки, а на 25-й день проводили отлучение от самки.

С 35-го дня на протяжении 21 дня крысы получали исследуемые соединения или физиологический раствор. В зависимости от этого животные были разделены на следующие группы: 1-я группа (n = 10) – крысы получали ИК + физиологический раствор (10 мл/кг, в/б); 2-я группа (n = 9) – ИК + РУ-31 (10 мг/кг, в/б); 3-я группа (n = 8) – ИК + клозапин (7,5 мг/кг, в/б); 4-я группа (n = 8) – ЛО + физиологический раствор (10 мл/кг, в/б). С 56-го дня поведенческие реакции оценивали в тестах апоморфиновой стереотипии, предпочтения сахарозы и отсроченного чередования в Т-образном лабиринте. Предпочтение сахарозы рассчитывали как процентное отношение объема потребленного раствора сахарозы к общему объему потребляемой жидкости. Стереотипные реакции (принюхивание, грызение, лизание) определяли по 3-балльной шкале: 1 балл – слабая, 2 балла – умеренная, 3 балла – интенсивная стереотипия. Точность выполнения задачи в Т-образном лабиринте оценивали в процентах по формуле:

количество правильных выборов / среднее количество правильных выборов в контрольной группе × 100.

Анализ спектральных характеристик и показателя взвешенного индекса фазовой задержки (wPLI) проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) для повторных измерений. Рассматривали зависимые выборки, включающие три состояния: фоновую активность, активность после введения кетамина и активность после введения исследуемого препарата. Анализ осуществляли отдельно для двух групп: животных, получавших клозапин, и животных, получавших соединение РУ-31. В качестве показателей рассматривали спектральные характеристики (мощность в диапазонах дельта, тета, альфа, бета и гамма) и wPLI. Данные представлены как *mean* ± *SEM*.

Поведенческие данные, полученные в модели психоза, анализировали с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с апостериорным тестом Даннетта для параметрических данных и критерия Краскела – Уоллиса с последующим апостериорным тестом Данна – для непараметрических данных. Данные представлены как mean ± SEM для параметрических и *Me* (IQR) – для непараметрических данных.

Статистический анализ данных проводили в программе GraphPad Prism (v.10.3.0). Нормальность распределения данных проверяли с использованием критерия Шапиро – Уилка. Уровень статистической значимости во всех тестах был установлен как $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Введение кетамина (рис. 2) приводило к значительным изменениям нейрональной активности в мПФК и ГПК. Это проявлялось увеличением мощности в частотных диапазонах дельта, тета, альфа и гамма в мПФК, а также к снижением мощности альфа- и бета-частот в ГПК ($p < 0,05$).

Эффекты атипичного антипсихотического препарата клозапина и антагониста 5-HT2A рецепторов РУ-31 были исследованы для понимания их роли в модуляции изменений, вызванных кетамином. Показано, что клозапин незначительно повышал мощность в диапазонах дельта и тета, а также статистически значимо увеличивал мощность гамма-частот, зарегистрированных в префронтальной коре. В ГПК клозапин снижал мощность альфа-

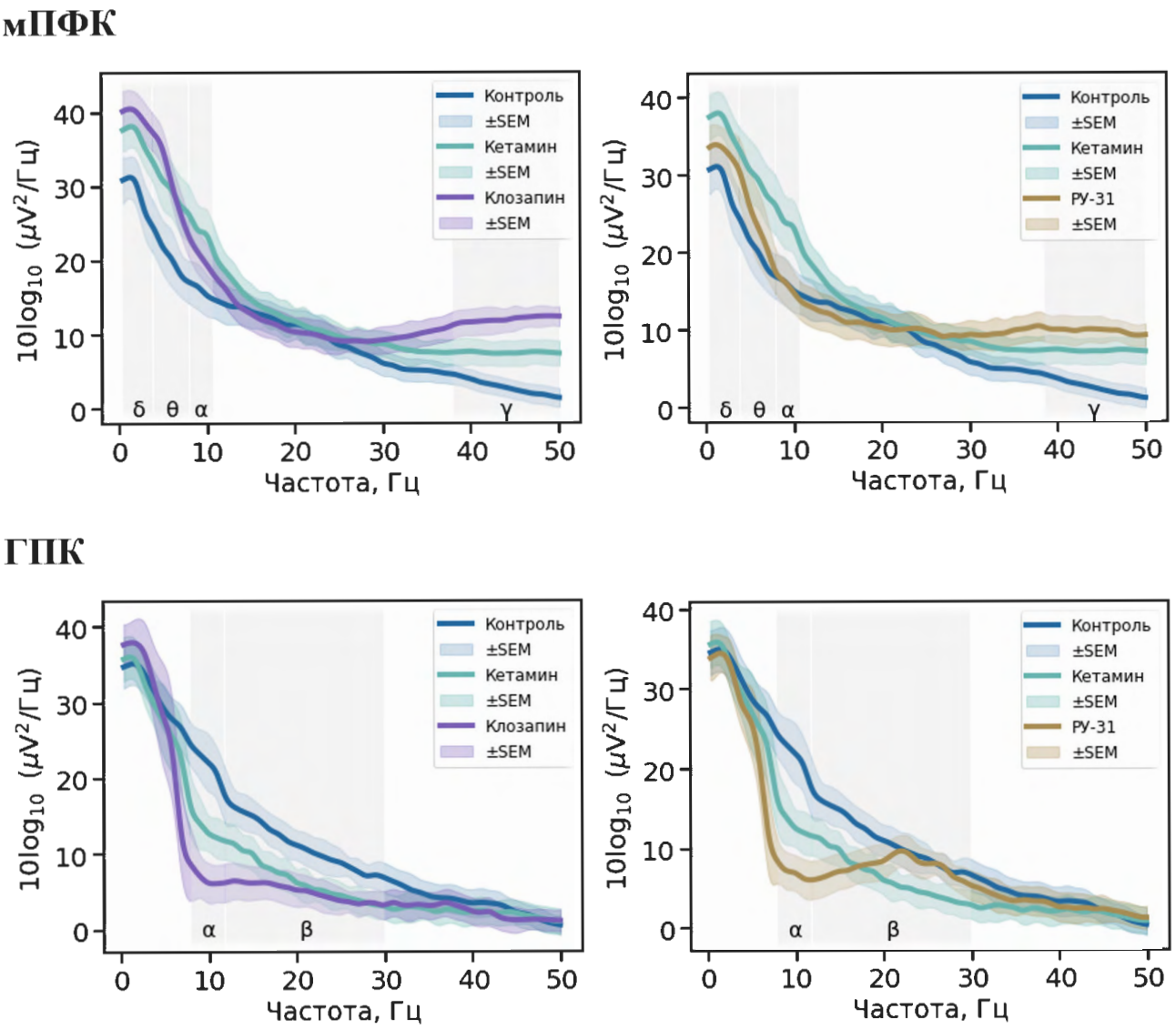


Рисунок 2. Спектральная плотность мощности LFP-сигналов в медиальной префронтальной коре и гиппокампе. Фоновая активность (первые 10 мин. записи) показана линией синего цвета. Спектральная плотность мощности сигналов под действием кетамина (20 мг/кг) отмечена зеленой линией. Фиолетовым и желто-коричневым цветами показана спектральная плотность мощности сигнала после введения атипичного нейролептика клозапина (7,5 мг/кг, в/б) и соединения РУ-31 (10 мг/кг, в/б). Серым цветом отмечены частотные диапазоны, в которых кетамин вызывал статистически значимые изменения ($p < 0,05$)
Figure 2. Power spectral density of LFP signals in the medial prefrontal cortex (mPFC) and hippocampus (Hipp). Baseline activity (first 10 min of recording) is depicted by the blue line. Power spectral density of signals following ketamine administration (20 mg/kg) is shown by the green line. Power spectral density of the signals after administration of the atypical neuroleptic clozapine (7.5 mg/kg, i.p.) and compound RU-31 (10 mg/kg, i.p.) is shown in purple and yellow-brown colors. Frequency ranges in which ketamine caused statistically significant changes ($p < 0.05$) are highlighted in grey

($p < 0,05$) и бета-частотного ($p > 0,05$) диапазонов по сравнению с сигналами, полученными после введения кетамина.

Селективный антагонист 5-HT2A рецепторов РУ-31 незначительно снижал вызванное кетамином увеличение мощности в мПФК в нескольких частотных диапазонах (дельта, $p > 0,05$; тета, $p > 0,05$; альфа, $p < 0,05$) и подобно клозапину повышал мощность гамма-частот ($p < 0,05$). В ГПК соединение РУ-31 вызывало дополнительное снижение мощности альфа-частот ($p < 0,05$) и значимое повышение мощности в бета-диапазоне ($p < 0,05$).

При изучении коннективности (рис. 3) в контрольной группе наблюдали наиболее выраженный пик wPLI на частоте около 10 Гц с последующим монотонным снижением показателя по мере увеличения частоты до пика меньшей величины на 32 Гц. Под действием кетамина происходило уменьшение wPLI по сравнению с контролем, особенно заметное на частотах выше 10 Гц. Введение клозапина и соединения РУ-31 вызывало дополнительное снижение wPLI в диапазоне 8–15 Гц. При этом соединение РУ-31 приводило к частичному восстановлению коннективности на частотах выше 30 Гц. В целом, данные указывают на значительное влияние кетамина и экспериментальных соединений на фазовую задержку между префронтальной корой и ГПК, что может иметь важное значение для понимания их нейрофизиологических эффектов.

Стереотипное поведение, индуцированное введением апоморфина, оценивали у крыс с неонатальным повреждением вентрального ГПК и ЛО в течение 120 мин тестирования. В группе, где животные получали ИК, отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) усиление стерео-

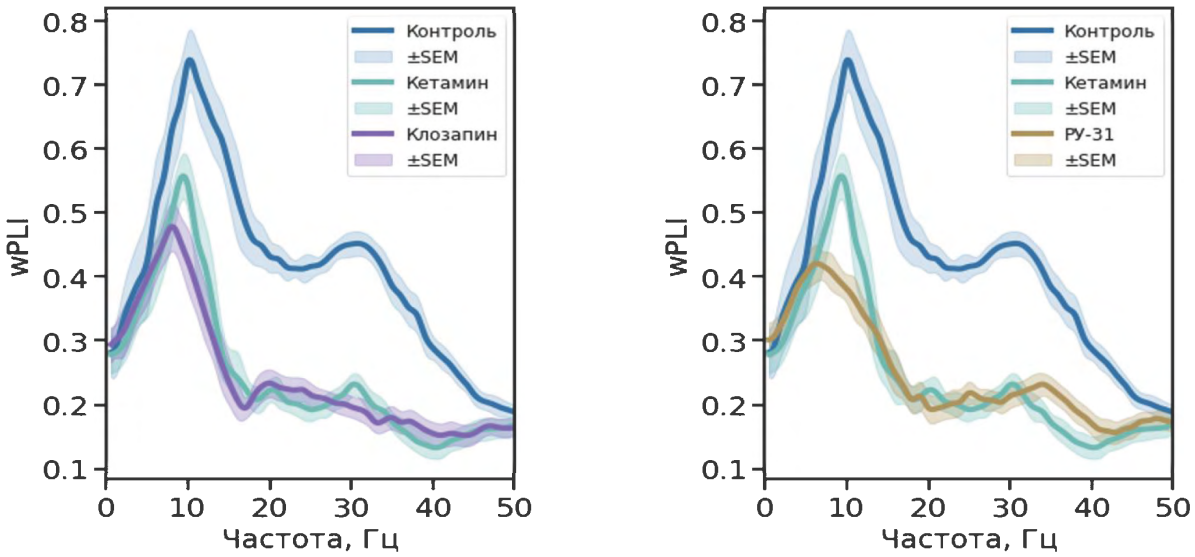


Рисунок 3. Нормализованные спектры (z-оценки) с изменениями взвешенного индекса фазовой задержки между LFP-сигналами медиальной префронтальной коры и гиппокампа под действием кетамина 20 мг/кг (зеленый), после введения клозапина 7,5 мг/кг (фиолетовый) и соединения РУ-31 10 мг/кг (желто-коричневый)
Figure. 3. Normalized spectra (z-scores) with changes in the weighted phase lag index between LFP signals of the medial prefrontal cortex and hippocampus under the influence of ketamine 20 mg/kg (green), after administration of clozapine 7.5 mg/kg (purple) and compound RU-31 10 mg/kg (yellow-brown)

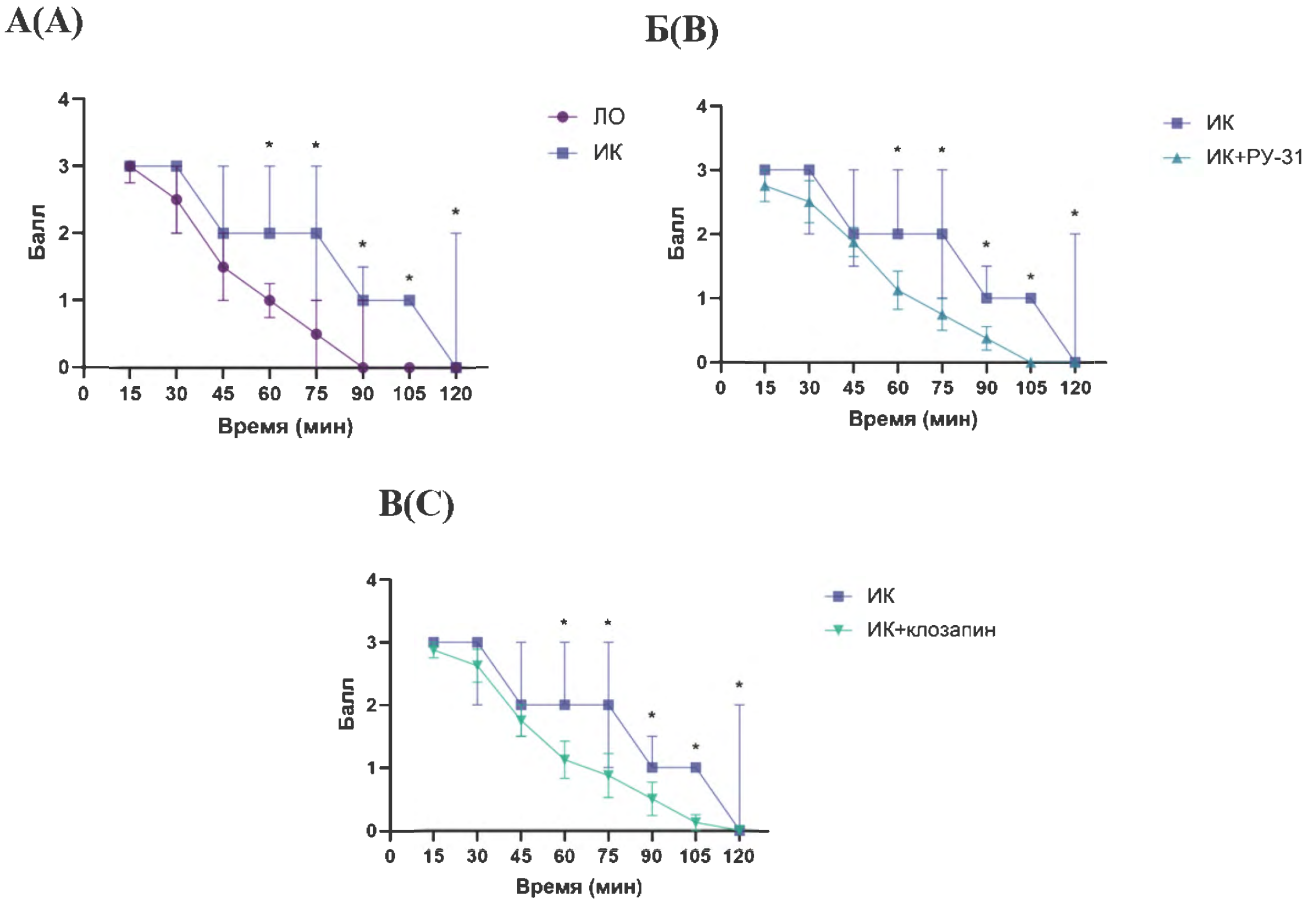


Рисунок 4. Влияние исследуемых соединений на апоморфин-индуцированное стереотипное поведение у крыс с неонатальным разрушением вентрального гиппокампа: А – динамика стереотипного поведения у ложнооперированных животных и крыс с повреждением вентрального гиппокампа; Б – влияние соединения РУ-31 (10 мг/кг) на стереотипное поведение у крыс с повреждением вентрального гиппокампа; В – влияние клозапина (7,5 мг/кг) на стереотипное поведение у крыс с повреждением вентрального гиппокампа. Данные представлены как *Me* (IQR), * – статистически значимые различия по сравнению с группой, получавшей иботеновую кислоту, $p < 0,05$.
Figure 4. Effect of the studied compounds on apomorphine-induced stereotyped behavior in rats with neonatal lesion of the ventral hippocampus: A – dynamics of stereotyped behavior in sham-operated animals and rats with NVHL; B – effect of compound RU-31 (10 mg/kg) on stereotyped behavior in rats with NVHL; C – effect of clozapine (7.5 mg/kg) on stereotyped behavior in rats with NVHL. Data are presented as *Me* (IQR), * – statistically significant differences compared to the ibotenic acid group, $p < 0.05$.

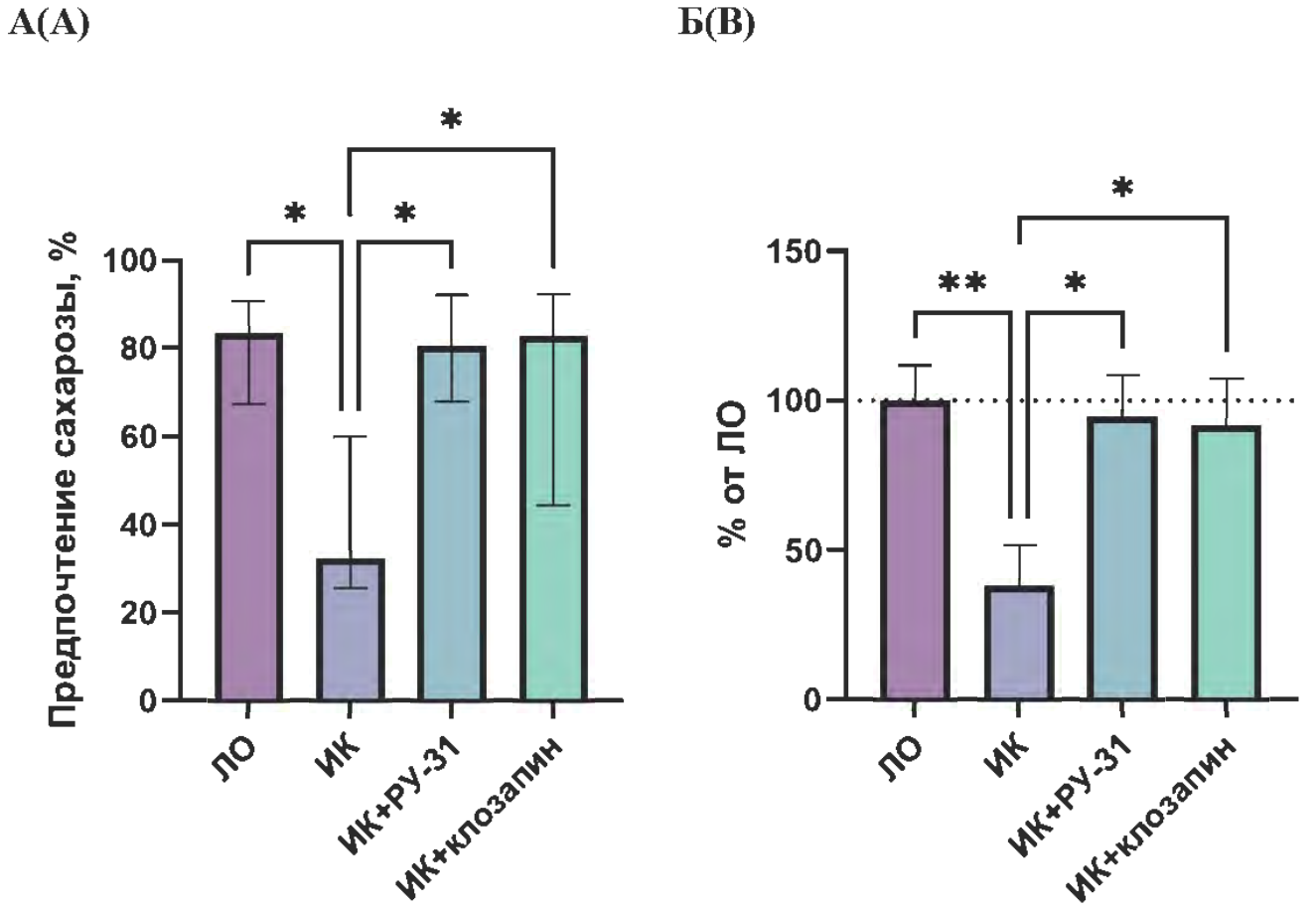


Рисунок 5. Влияние соединения РУ-31 (10 мг/кг) и клозапина (7,5 мг/кг) на поведение у крыс с неонатальным разрушением вентрального гиппокампа в тестах: А – предпочтение сахарозы, *Me* (IQR); Б – отсроченное чередование в Т-образном лабиринте, *M* ± *SEM*. * – статистически значимые различия по сравнению с группой, получавшей иботеновую кислоту, $p < 0,05$; ** – статистически значимые различия по сравнению с группой, получавшей иботеновую кислоту, $p < 0,01$

Figure 5. Effect of RU-31 (10 mg/kg) and clozapine (7.5 mg/kg) on behavior of rats with neonatal ventral hippocampus lesions in the following tests: A – sucrose preference, *Me* (IQR); B – delayed alternation in the T-maze, *M* ± *SEM*. * – statistically significant differences compared to the ibotenic acid group, $p < 0.05$; ** – statistically significant differences compared to the ibotenic acid group, $p < 0.01$.

типного поведения по сравнению с группой ЛО, начиная с 60-й мин тестирования (рис. 4А). Введение соединения РУ-31 (рис. 4Б) и клозапина (рис. 4В) животным, получавшим ИК, привело к статистически значимому снижению выраженности стереотипного поведения, начиная с 60-й мин тестирования ($p < 0,05$), что свидетельствует об эффективности этих соединений в коррекции поведенческих нарушений, вызванных апоморфином.

На рисунке 5А представлены результаты теста на предпочтение сахарозы у животных с неонатальным разрушением вентрального ГПК. Анализ с использованием критерия Краскела – Уоллиса показал наличие статистически значимых различий между группами ($H = 10,61$; $p = 0,014$). У животных с неонатальным повреждением вентрального ГПК показатель предпочтения сахарозы был статистически значимо ниже по сравнению с ЛО группой (*Me* = 32,2; IQR = 34,39; $p < 0,05$), что указывает на развитие ангедонического состояния. Введение соединения РУ-31 восстанавливало показатель предпочтения сахарозы до уровня, близкого к ЛО (*Me* = 80,4; IQR = 24,36; $p < 0,05$). Аналогичный эффект наблюдался при введении клозапина (*Me* = 82,7; IQR = 47,96; $p < 0,05$).

Показатели каждой группы в тесте на отсроченное чередование в Т-образном лабиринте были выражены в процентах относительно среднего значения ЛО группы и проанализированы для выявления межгрупповых различий. Дисперсионный анализ (ANOVA) продемонстрировал наличие статистически значимых различий между группами ($F(3,31) = 4,598$, $p = 0,0089$) (рис. 5Б). У животных с неонатальным повреждением вентрального ГПК, получавших физиологический раствор, количество правильных чередований было существенно ниже по сравнению с ЛО группой ($p < 0,01$). Введение соединения РУ-31 приводило к значительному улучшению показателей чередования ($p < 0,05$), при этом введение препарата сравнения клозапина также увеличивало количество правильных чередований ($p < 0,05$).

Результаты настоящего исследования подтверждают значительное влияние кетамина на нейрофизиологические и поведенческие параметры, что согласуется с ранее описанными данными о его способности индуцировать шизофреноподобные состояния у животных. Наблюдаемые изменения спектральной мощности сигналов и снижение функциональной коннективности между мПФК и ГПК могут отражать ключевые механизмы патогенеза психотических состояний.

Необходимо отметить, что клозапин и соединение РУ-31 оказывали различное влияние на нейрофизиоло-

гические параметры. Клозапин, являясь представителем атипичных антипсихотиков, фактически не проявил способности восстанавливать спектральные характеристики, однако частично нормализовал коннективность в кортико-гиппокампальной сети. Это согласуется с исследованиями, показавшими, что значительная часть пациентов, получающих клозапин, демонстрируют изменения в ЭЭГ [13]. Сообщается, что у 50–65% пациентов наблюдаются такие отклонения, как развитие эпилептиформной активности. Исследования продемонстрировали, что клозапин может модулировать колебательную активность в различных областях мозга [14]. Например, в исследованиях с участием грызунов было установлено выраженное влияние клозапина на высокочастотные колебания (HFO) в таких областях, как префронтальная кора и прилежащее ядро [14].

Селективный антагонист 5-HT2A рецепторов РУ-31 проявил более избирательное воздействие на спектральные параметры. В нашем исследование вещество РУ-31 показало способность восстанавливать функциональную коннективность в диапазоне высоких частот. Наблюдаемая нормализация осцилляторной активности согласуется с данными о критической роли 5-HT2A рецепторов в модуляции кортикальных ритмов [15, 16]. Более того, было установлено, что нарушение сигнализации через 5-HT2A рецепторы приводит к дезорганизации крупномасштабных нейронных сетей, что может быть одним из механизмов когнитивной дисфункции при шизофрении [17].

Важно отметить, что наблюдаемые эффекты РУ-31 на функциональную коннективность могут иметь и более долгосрочные последствия в аспекте нейропластичности. Исследования подтверждают, что модуляция 5-HT2A рецепторов влияет на экспрессию нейротрофических факторов и синаптическую пластичность [18]. В условиях гиперсеротонинергической активации, характерной для шизофрении, возможны вторичные нарушения нейротрансмиссии, поскольку активация 5-HT2A рецепторов в префронтальной коре головного мозга приводит к длительной синаптической депрессии (LTD) в глутаматергических пирамидальных нейронах слоя V. Это открывает перспективы использования селективных антагонистов 5-HT2A рецепторов не только для симптоматического лечения, но и для потенциальной модификации течения заболевания.

Результаты поведенческих исследований демонстрируют способность вещества РУ-31 и клозапина уменьшать выраженность ангедонии и когнитивных нарушений. Это корреспондирует с данными о том, что селективная блокада 5-HT2A рецепторов улучшает социальное поведение и когнитивные функции, представляя особую значимость при шизофрении [19]. Важно отметить, что улучшение показателей предпочтения сахарозы под действием РУ-31 соответствует данным о ключевой роли серотонинергической системы в регуляции системы вознаграждения и эмоционального поведения [20].

Интересным аспектом, требующим дальнейшего изучения, является потенциальное влияние РУ-31 на глутаматергическую систему. Учитывая тесную взаимосвязь между серотониновой и глутаматной нейротрансмиссией в префронтальной коре, можно предположить, что наблюдаемые эффекты, возможно, опосредованы модуляцией NMDA-рецепторов. Это особенно актуально в контексте кетаминовой модели шизофрении, где первичное нарушение глутаматергической передачи приводит к каскаду нейрохимических изменений. Дальнейшие исследования с использованием специфических маркеров глутаматергической активности могли бы прояснить этот механизм действия.

Отдельного внимания заслуживает временная динамика наблюдаемых эффектов. В настоящем исследовании мы фокусировались на относительно краткосрочных изменениях, однако остается открытым вопрос о долгосрочных последствиях блокады 5-HT2A рецепторов. Существует вероятность, что продолжительное применение селективных антагонистов может быть сопряжено с дополнительными фармако-терапевтическими свойствами.

В целом, наши данные, подкрепленные результатами предыдущих исследований, свидетельствуют о перспективности дальнейшей разработки селективных антагонистов 5-HT2A рецепторов как потенциальных антипсихотических средств. Особенно важным представляется их возможное преимущество в отношении когнитивных нарушений и негативной симптоматики – аспектов заболевания, которые остаются недостаточно скорректированными существующей терапией.

Заключение

В ходе проведенного исследования показана способность селективного антагониста 5-HT2A-рецепторов – соединения РУ-31 модифицировать нейрофизиологические и поведенческие изменения, вызванные кетамином и неонатальным повреждением вентрального ГПК. Производное бензимидазола РУ-31 оказалось эффективным в нормализации спектральных характеристик биоэлектрической активности мозга, восстановлении функциональной коннективности между мПФК и ГПК, а также в улучшении когнитивных функций и снижении выраженности негативной симптоматики. Полученные результаты расширяют представления о терапевтическом действии антагонистов 5-HT2A-рецепторов и укрепляют методическую основу для разработки инновационных фармакологических средств лечения расстройств психотического спектра.

Литература / References

1. Jing H., Zhang C., Yan H., Li X., Liang J., Liang W. et al. Deviant spontaneous neural activity as a potential early-response predictor for therapeutic interventions in patients with schizophrenia. *Front. Neurosci.* 2023;17:1243168. https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1243168
2. Bähner F., Meyer-Lindenberg A. Hippocampal-prefrontal connectivity as a translational phenotype for schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2017;27(2):93–106. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.12.007
3. Kandilarova S., Stoyanov D.S., Paunova R., Todeva-Radneva A., Aryutova K., Maes M. Effective connectivity between major nodes of the limbic system, salience and frontoparietal networks differentiates schizophrenia and mood disorders from healthy controls. *J. Pers. Med.* 2021;11(11):1110. https://doi.org/10.3390/jpm11111110
4. Jin J., Maren S. Prefrontal-hippocampal interactions in memory and emotion. *Front. Syst. Neurosci.* 2015;9:170. https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00170
5. Goff D.C., Coyle J.T. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2001;158(9):1367–1377. http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.158.9.1367
6. Lieberman J.A., Girgis R.R., Brucato G., Moore H., Provenzano F., Kegeles L. et al. Hippocampal dysfunction in the pathophysiology of schizophrenia: a selective review and hypothesis for early detection and intervention. *Mol. Psychiatry*. 2018;23(8):1764–1772. https://doi.org/10.1038/mp.2017.249
7. Iqbal E., Govind R., Romero A., Dzahini O., Broadbent M., Stewart R. et al. The side effect profile of Clozapine in real world data of three large

mental health hospitals. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243437. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243437
8. Sysoev Y.I., Shits D.D., Puchik M.M., Knyazeva I.S., Korelov M.S., Prikhodko V.A. et al. Pharmacoencephalographic assessment of antiphyschotic agents' effect dose-dependency in rats. *J. Evol. Biochem. Phys.* 2023;59(6):2153–2167. https://doi.org/10.1134/S0022093023060200
9. Galderisi S. CS01-01 – Electrophysiology of schizophrenia. *European Psychiatry*. 2010;25(S1):E147. https://doi.org/10.1016/S0924-9338(10)70147-4
10. Simons C.J., Sambeth A., Krabbendam L., Pfeifer S., van Os J., Riedel W.J. Auditory P300 and N100 components as intermediate phenotypes for psychotic disorder: familial liability and reliability. *Clin. Neurophysiol*. 2011;122(10):1984–1990. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.02.033
11. Kim J.S., Kwon Y.J., Lee H.Y., Lee H.S., Kim S., Shim S.H. Mismatch negativity indices as a prognostic factor for remission in schizophrenia. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci*. 2020;18(1):127–135. https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.1.127
12. Başar E., Güntekin B. Review of delta, theta, alpha, beta, and gamma response oscillations in neuropsychiatric disorders. *Suppl. Clin. Neurophysiol*. 2013;62:303–341. https://doi.org/10.1016/b978-0-7020-5307-8.00019-3
13. Varma S., Bishara D., Be sag F.M., Taylor D. Clozapine-related EEG changes and seizures: dose and plasma-level relationships. *Ther. Adv. Psychopharmacol*. 2011;1(2):47–66. https://doi.org/10.1177/204512531140556
14. Bowman C., Richter U., Jones C.R., Agerskov C., Herrik K.F. Activity-state dependent reversal of ketamine-induced resting state EEG effects by clozapine and naltrexone in the freely moving rat. *Front. Psychiatry*. 2022;13:737295. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.737295
15. Celada P., Puig M.V., Artigas F. Serotonin modulation of cortical neurons and networks. *Front. Integr. Neurosci*. 2013;7:25. https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00025
16. Gener T., Tauste Campo A., Alemany-González M., Nebot P., Delgado-Sallent C., Chanovas J. et al. Serotonin 5-HT1A, 5-HT2A and dopamine D2 receptors strongly influence prefronto-hippocampal neural networks in alert mice: Contribution to the actions of risperidone. *Neuropharmacology.* 2019;158:107743. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107743
17. Burt J.B., Preller K.H., Demirtas M., Ji J.L., Krystal J.H., Vollenweider F.X., et al. Transcriptomics-informed large-scale cortical model captures topography of pharmacological neuroimaging effects of LSD. *Elife*. 2021;10:e69320. https://doi.org/10.7554/eLife.69320
18. Berthoux C., Barre A., Bockaert J., Marin P., Bécamel C. Sustained activation of postsynaptic 5-HT2A receptors gates plasticity at prefrontal cortex synapses. *Cereb. Cortex*. 2019;29(4):1659–1669. https://doi.org/10.7554/elife.69320
19. Gaitonde S.A., Avet C., de la Fuente Revenga M., Blondel-Tepaz E., Shahraki A., Pastor A.M. et al. Pharmacological fingerprint of antipsychotic drugs at the serotonin 5-HT2A receptor. *Mol. Psychiatry*. 2024;29(9):2753–2764. https://doi.org/10.1038/s41380-024-02531-7
20. Salvan P., Fonseca M., Winkler A.M., Beauchamp A., Lerch J.P., Johansen-Berg H. Serotonin regulation of behavior via large-scale neuromodulation of serotonin receptor networks. Nat. Neurosci. 2023;26(1):53–63. https://doi.org/10.1038/s41593-022-01213-3

Информация о вкладе авторов

Калитин К.Ю. – концепция и дизайн исследования, анализ научной и методической литературы, обработка данных, написание и редактирование текста.

Муха О.Ю. – сбор данных, обработка данных, написание, редактирование и оформление текста рукописи.

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.

Information on author contributions

Kalitin K.Y. – study concept and design, analysis of scientific and methodological literature, data processing, text writing and editing.

Mukha O.Y. – data collection, data processing, writing, editing and formatting of the manuscript.

All authors have given their final consent to submit the manuscript and have agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

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

Сведения об авторах

Калитин Константин Юрьевич, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; старший научный сотрудник, лаборатория метаботропных лекарственных средств, НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград; старший научный сотрудник, лаборатория «Синаптическая биология» (Приоритет-2030) ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия, https://orcid.org/0000-0002-0079-853X.

E-mail: kkonst8@ya.ru.

Муха Ольга Юрьевна, ассистент кафедры фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; младший научный сотрудник, лаборатория метаботропных лекарственных средств, НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия, https://orcid.org/0000-0002-0429-905X.

E-mail: olay.myha14@gmail.com.

Муха Ольга Юрьевна, e-mail: olay.myha14@gmail.com.

Поступила 09.12.2024;
рецензия получена 16.01.2025;
принята к публикации 24.04.2025.

Information about the authors

Konstantin Yu. Kalitin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; Senior Research Scientist, Laboratory of Metabotropic Drugs, SCID, VolgSMU; Senior Research Scientist, Laboratory of Synaptic Biology (Priority 2030), SFU, Russia, https://orcid.org/0000-0002-0079-853X.

E-mail: kkonst8@ya.ru.

Olga Yu. Mukha, Assistant, Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; Junior Research Scientist, Laboratory of Metabotropic Drugs, Scientific Center for Innovative Drugs; Research Scientist, Laboratory of Metabotropic Drugs, SCID, VolgSMU, Russia, https://orcid.org/0000-0002-0429-905X.

E-mail: olay.myha14@gmail.com.

Olga Y. Mukha, e-mail: olay.myha14@gmail.com.

Received 09.12.2024;
review received 16.01.2025;
accepted for publication 24.04.2025.

BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-142-149
УДК 616.12-089.468:616.713:616.71-089.844

Клинический опыт применения костной крошки для улучшения регенерации костной ткани грудины после срединной стернотомии у пациентов с высоким риском стернальной дегисценции в кардиохирургической практике

М.С. Кузнецов, Ш.Д. Ахмедов, В.В. Шипулин, В.Е. Алямкин, И.Л. Буховец, А.Г. Гусакова, Н.Л. Афанасьева, Б.Н. Козлов

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

Аннотация

Срединная стернотомия остается доступом выбора при операциях на сердце, магистральных сосудах и операциях на легких. Согласно анализу публикаций по данной тематике, такие послеоперационные осложнения после срединной стернотомии, как несостоятельность швов грудины, острый медиастинит и остеомиелит грудины и ребер формируются у 2–6% пациентов. В статье рассматривается клинический случай успешного применения новой методики, направленной на ускорение процессов регенерации костной ткани грудины с использованием костно-пластического материала у пациента группы высокого риска стернальной дегисценции. Эффективность данной методики открывает возможность ее широкого внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова:	стернотомия; костно-пластические материалы; дегисценция грудины; диастаз грудины; клинический случай.
Финансирование:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	пациент, представленный в описании данного клинического случая, дал информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.
Для цитирования:	Кузнецов М.С., Ахмедов Ш.Д., Шипулин В.В., Алямкин В.Е., Буховец И.Л., Гусакова А.Г., Афанасьева Н.Л., Козлов Б.Н. Клинический опыт применения костной крошки для улучшения регенерации костной ткани грудины после срединной стернотомии у пациентов с высоким риском стернальной дегисценции в кардиохирургической практике. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(2):142–149. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-142-149

Алямкин Вадим Евгеньевич, e-mail: vea@cardio-tomsk.ru.

Use of bone chips to improve sternum bone tissue regeneration after median sternotomy in patients with a high risk of sternal dehiscence in cardiac surgery (case report)

Mikhail S. Kuznetsov, Shamil D. Akhmedov, Vladimir V. Shipulin, Vadim E. Aljamkin, Irina L. Bukhovets, Anna M. Gusakova, Boris N. Kozlov

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

Abstract

Median sternotomy remains the approach of choice for cardiac, great vessel, and pulmonary surgeries. According to data analysis, postoperative complications after median sternotomy, such as incompetence of the sternal sutures, acute mediastinitis and osteomyelitis of the sternum and ribs, occur in 2–6% of patients. The article discusses a clinical case of the successful use of a new technique aimed at accelerating the processes of regeneration of sternum bone tissue using osteoplastic material in a patient at high risk of sternal dehiscence. The effectiveness of this technique opens up the possibility of its widespread implementation in clinical practice.

Keywords: sternotomy; osteoplastic materials; sternal dehiscence; sternal diastasis; clinical case.

Funding: none of the authors has a financial interest in the presented materials or methods.

Compliance with ethical standards: the patient presented in the description of this clinical case gave an informed consent for diagnostic and therapeutic measures.

For citation: Kuznetsov M.S., Akhmedov Sh.D., Shipulin V.V., Aljamkin V.E., Bukhovets I.L., Gusakova A.G., Kozlov B.N. Use of bone chips to improve sternum bone tissue regeneration after median sternotomy in patients with a high risk of sternal dehiscence in cardiac surgery (case report). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(2):142–149. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-142-149

Введение

Срединная стернотомия является «золотым стандартом» среди всех хирургических доступов в кардиоторакальной практике, поскольку данный доступ обеспечивает наиболее оптимальную визуализацию органов средостения, а также считается наиболее удобным и комфортным для работы хирурга. К сожалению, выполнение срединной стернотомии сопряжено с достаточно высоким риском послеоперационных осложнений, которые зависят от ряда факторов риска. Наиболее значимыми из них считаются пожилой возраст, ожирение, диабет, остеопороз, почечная недостаточность, заболевания щитовидной железы, забор одной или обеих внутренних грудных артерий. Одним из серьезных осложнений, частота которого может достигать 10%, является развитие нестабильности грудины [1]. В раннем послеоперационном периоде нестабильность грудины может привести к таким осложнениям, как хронический болевой синдром, поверхностная инфекция, глубокая раневая инфекция и медиастинит, который возникает у 0,4–8,4% пациентов после стернотомии [2]. Ввиду того, что порой стернальная дегисценция может развиваться после выписки пациента из стационара, истинная частота развития данного осложнения остается неизвестной.

С целью ускорения процесса репарации и регенерации костной ткани грудины впервые использовались костно-пластические материалы. Эти материалы успешно применяются в травматологии, ортопедии, челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. Однако при анализе мировой литературы упоминаний использования их в торакальной хирургии не обнаружено.

Остеопластические материалы представляют собой имплантаты, способствующие формированию кости. При этом они обеспечивают локальную остеокондуктивную, остеоиндуктивную или остеогенную активность. В соответствии с происхождением все остеопластические материалы разделяют на четыре основные группы: аутогенные (донором выступает пациент); аллогенные (донором является другой человек); ксеногенные (донором выступает животное); синтетические (выполнены на основе солей кальция и фосфора).

Аутогенные остеопластические материалы (АОМ) – это трансплантаты, полученные из костной ткани самого пациента. Аутогенная кость ни в коем случае не является самым идеальным трансплантатом, но она считается «золотым стандартом» костных трансплантатов, поскольку отвечает главному принципу трасплантологии – внутривидовой специфичности тканей. Именно поэто-

му при применении аутографтов можно добиться высокой биосовместимости и отсутствия рисков иммунного отторжения материала. АОМ обладают естественной способностью содействовать росту новой костной ткани. Они содержат коллаген, белки костной матрицы и ростовые факторы, которые стимулируют регенерацию кости. Однако аутокость обладает серьезными недостатками, ограничивающими ее применение: во-первых, получение аутографта требует дополнительной операции, что увеличивает риск инфекций, кровопотери и длительности восстановления пациента, во-вторых, количество кости, которое можно извлечь у пациента, ограничено.

Аллогенные остеопластические материалы считаются первой альтернативой аутогенным тканям. Их получают от доноров (чаще всего после смерти) и подвергают специальной обработке для удаления иммуногенных агентов и возбудителей инфекции, сохранив при этом естественный состав и архитектуру внеклеточного матрикса для наиболее эффективного применения аллогенной костной ткани. Недостаток данного вида материала состоит в том, что нет единых стандартов децеллюляризации и стерилизации аллогенных тканей, вследствие чего получаемые материалы различны по своим свойствам, что затрудняет прогнозирование клинического результата.

Ксеногенные остеопластические материалы – это костные трансплантаты, получаемые из костей животных (чаще всего коров или свиней). Перед использованием в медицинских целях, как и аллогенные материалы, ксенографты подвергаются специальной обработке для удаления органических компонентов и потенциальных антигенов, что снижает риск иммунного отторжения и передачи заболеваний. Некоторые исследования указывают на то, что аллогенные костные материалы обладают более высокой активностью в стимуляции костной регенерации по сравнению с ксеногенными, так как они содержат в себе стимуляторы этого процесса [3, 4]. Однако также имеются исследования, которые подтверждают противоположное [5, 6]. Вероятно, противоречивость результатов обусловлена отличиями в методах приготовления трансплантатов, использованных в исследованиях. Несмотря на различные мнения о ксеноматериалах, их очевидные преимущества включают в себя относительно низкую стоимость производства и отсутствие необходимости в наличии костного банка.

Следует отметить, что ксеноматериалы отличаются по формам выпуска. Существуют формы, изготовленные лишь из губчатой костной ткани, в которых сохранены только минеральные элементы кости. Также имеются формы, изготовленные из губчатой и кортикальной костной ткани, содержащие органические факторы роста, такие как коллаген. Коллагенсодержащие материалы обладают свойствами остеокондуктивности и остеоиндуктивности, тогда как материалам без коллагена свойственна лишь остеокондуктивность. Из этого следует, что материал с коллагеном способен стимулировать регенерацию кости, что может ускорить процесс заживления. Однако этот материал также быстрее рассасывается, так как коллаген естественным образом разлагается в теле. Материалы без коллагена, наоборот, имеют более длительное время рассасывания, что может быть предпочтительным в случаях, когда необходима более длительная механическая поддержка, но они менее эффективны в поддержке роста костей по сравнению с коллагенсодержащими материалами. Соответственно, материалы без коллагена применяются тогда, когда необходимо длительное и объемное замещение участка кости (например, процедура синус-лифтинг), а коллагенсодержащие материалы полезны при необходимости неоостеогенеза травмированного участка кости.

Помимо состава свойства остеопластических материалов могут значительно меняться в зависимости от размера гранул, который играет ключевую роль в их биологической функциональности и клинической эффективности. Размер гранул воздействует на такие аспекты, как пористость, скорость рассасывания, остеоинтеграция и остеокондуктивность. Рассмотрим подробнее основные аспекты взаимосвязи между размером гранул и свойствами остеопластических материалов.

Размер гранул оказывает значительное влияние на пористость материала. Крупные гранулы обычно способствуют образованию более крупных пор, которые могут улучшать васкуляризацию и колонизацию клетками. Более мелкие гранулы, в свою очередь, могут создавать более плотно упакованные структуры с меньшим объемом пор, что может ограничить проникновение клеток и кровеносных сосудов.

Скорость рассасывания мелких гранул выше, чем крупных. Это может быть полезным в случаях, когда необходима более быстрая замена материала на естественную костную ткань. Однако если процесс рассасывания происходит слишком быстро, это может привести к нарушению процессов остеогенеза.

Остеоинтеграция описывает процесс врастания имплантата в окружающую костную ткань. Мелкие гранулы могут обеспечить более плотный и стабильный контакт с костной тканью, способствуя быстрому началу остеоинтеграции. Тем не менее, крупные гранулы, благодаря своим большим порам, могут предоставлять лучшую среду для роста костных клеток.

Мелкие гранулы могут ограничивать остеокондуктивность из-за более плотного расположения и меньшей пористости, в то время как крупные гранулы, обеспечивая больший объем пор, могут улучшать остеокондуктивность.

Синтетические остеопластические материалы предлагают альтернативу аутогенным, аллогенным и ксеногенным материалам и имеют определенные преимущества, такие как отсутствие риска болезней, передающихся через трансплантаты, отсутствие необходимости в донорских материалах и возможность массового производства. Основными представителями данной группы являются гидроксиапатит, трикальцийфосфат (ТКФ) и биоактивное стекло.

Гидроксиапатит – это биокерамический материал, который широко используется в медицине благодаря своей химической и кристаллической структуре, похожей на минеральные компоненты человеческой кости. Одной из важных характеристик гидроксиапатита, влияющей на его свойства, является его пористость. Различают пористый и непористый (плотный) гидроксиапатит; между этими двумя формами существуют значительные различия в остеоинтеграции. Пористый гидроксиапатит имеет множество микро- и макропор, которые могут поддерживать рост костной ткани за счет проникновения в них остеогенных клеток и кровеносных сосудов. Это же делает мате-

риал более биорассасываемым из-за большей площади поверхности, что ускоряет процессы резорбции и замещения костной тканью.

Непористый гидроксиапатит, в свою очередь, имеет плотную, почти сплошную структуру без видимых пор. Это придает ему высокую механическую прочность и стабильность. Отсутствие пор также определяет медленные темпы рассасывания. Непористый гидроксиапатит используется в ситуациях, где необходимы высокая прочность и стабильность.

ТКФ – это вещество-предшественник гидроксиапатита при репаративном остеогенезе, кальций-фосфатный материал, состоящий из двух химических форм: α-ТКФ и β-ТКФ. Структура β-ТКФ более стабильна при температуре тела человека и поэтому чаще используется в медицине. ТКФ постепенно рассасывается в теле, что позволяет ему заменяться на новую костную ткань. Однако скорость рассасывания может быть неадекватной в некоторых клинических сценариях, требующих долгосрочной поддержки структуры.

Биоактивное стекло – это группа биоматериалов, которые обладают способностью взаимодействовать с живыми тканями, стимулируя рост костной ткани и обеспечивая отличную биосовместимость. Эти материалы были впервые разработаны Л. Хенчем (1969) и с тех пор широко применяются в медицине, в частности, в ортопедии и стоматологии [7].

Биоактивное стекло взаимодействует с биологическими жидкостями, что приводит к образованию слоя гидроксикарбонатного апатита на его поверхности. По своему составу этот слой очень похож на минеральный компонент человеческих костей, что способствует прямой химической связи между стеклом и костной тканью. Таким образом, биоактивное стекло не только поддерживает рост кости, но и активно стимулирует его, способствуя быстрому восстановлению и заживлению костных дефектов.

Приведенный ниже клинический случай демонстрирует возможность применения костной крошки «bioOST» кортикальной + губчатой субтотально деминерализованной с фоновой остеоиндукцией, представляющих собой губчатые гранулы с коллагеном для замещения костных дефектов. (регистрационное удостоверение № РЗ 2015/3086 от 16.09.2015 г., предприятие «Кардиоплант», входящее в группу компаний НПО «Мединж», Пенза, Россия). Следует отметить, что данный материал, который выпускает компания «Мединж», находит широкое применение в челюстно-лицевой хирургии, поэтому его использование в кардиоторакальной практике является неоспоримой научной новизной.

Клинический случай

Пациент С. в возрасте 73 лет 16.03.2024 г. поступил на плановое оперативное вмешательство в кардиохирургическое отделение НИИ кардиологии по поводу ишемической болезни сердца (ИБС).

Из анамнеза известно, что с 2006 г. пациент страдает гипертонической болезнью с максимальным повышением артериального давления (АД) до 180–200 мм рт. ст. Гипотензивную терапию принимает регулярно. Адаптирован к АД 130–140/70–80 мм рт. ст. С сентября 2017 г. стал отмечать появление одышки инспираторного характера, давящих болей за грудиной при умеренной физической нагрузке, купируемых в покое. В ноябре 2017 г. проходил лечение в городской больнице № 3 с гипертоническим кризом, проводилось обследование с целью исключения острого нарушения мозгового кровообращения. Согласно данным компьютерной томографии (КТ), диагноз острого нарушения мозгового кровообращения не подтвердился. Тогда же была диагностирована ИБС, назначена антиангинальная и гипотензивная терапия. После выписки пациент отмечал постепенное нарастание одышки, снижение толерантности к физической нагрузке. 28.05.2018 г. на фоне психоэмоциональной нагрузки возник затяжной ангинозный приступ. В порядке оказания скорой медицинской помощи был госпитализирован в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии. Отмечалось повышение кардиоспецифических ферментов. Выполнена коронаровентрикулография, выявлено многососудистое поражение коронарного русла. Проконсультирован кардиохирургом, рекомендовано проведение оперативного лечения ИБС аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на одышку инспираторного характера, давящие боли за грудиной при ходьбе по прямой до 50 м, купируемые приемом нитроглицерина, периодическое повышение АД до 150 мм рт. ст.

Объективный статус при поступлении: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Аускультативно: дыхание везикулярное, частота дыхательных движений 16 в мин. Тоны сердца ясные, аускультативно шумов нет. Частота сердечных сокращений 89 уд/мин. АД одинаковое на обеих руках (125/80 мм рт. ст.).

По данным лабораторных методов исследования: гликированный гемоглобин 9,87%.

По данным инструментальных методов исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных и подключичных артерий: общие сонные артерии с обеих сторон без гемодинамически значимых стенозов, кровоток симметричный, магистральный, удовлетворительный, подключичные артерии проходимы.

Коронарная ангиография: стеноз проксимальной трети передней нисходящей артерии – 75%, стеноз I диагональной ветви – 75%, стеноз проксимальной трети огибающей артерии – 55%, протяженный каскадный стеноз II ветви тупого края – 75%. Стеноз проксимальной трети правой коронарной артерии – 70%.

Эхокардиография: камеры сердца не расширены. Небольшая гипертрофия левого желудочка. Общая сократимость желудочков в норме. Нарушений локальной сократимости нет. Диастолическая функция не нарушена. Уплотнены стенки аорты. Клапаны без структурных изменений, функционируют нормально. Систолическое давление в правом желудочке в норме. В полости перикарда жидкости нет.

После проведенного обследования был поставлен диагноз:

Основное заболевание: ИБС: Стенокардия напряжения. ФК III. Постинфарктный кардиосклероз (передний не-Q–инфаркт миокарда без элевации сегмента ST от 28.05.2018 г.). Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий.

Фоновое заболевание: гипертоническая болезнь, 2-я степень артериальной гипертонии, достигнут целевой уровень АД. Риск 4 (Очень высокий). Дислипидемия. Избыточная масса тела. Атеросклероз сонных (слева в бифуркации и устье внутренней сонной артерии плотные

неоднородные атеросклеротические бляшки, стенозирующие просвет на 40%), бедренных артерий (с обеих сторон по ходу общей бедренной артерии бляшки до 20%). Сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,0%, достигнутый 9,87%. Диабетическая непролиферативная ретинопатия. Риск 4.

Осложнения: хроническая сердечная недостаточность I ст. ФК II (NYHA).

Сопутствующие заболевания: хронический эрозивный гастрит, ремиссия. Желчнокаменная болезнь. Хронический холецистит, ремиссия. Хронический пиелонефрит, латентное течение. Хроническая болезнь почек С3а (СКФ 48 мл/мин). Остеопороз.

В плановом порядке пациенту проведено оперативное лечение: аутовенозное линейное аортокоронарное шунтирование правой коронарной артерии, ветви тупого края и диагональной артерии (v. saphena magna sinistra). Мамморокоронарное шунтирование (a. mammaria sinistra) передней нисходящей артерии в условиях искусственного кровообращения и антеградной холодовой кардиоплегии раствором «Кустодиол».

Оперативное лечение выполнялось стандартно: срединная стернотомия. Выделение левой внутригрудной артерии с одновременным забором большой подкожной вены. Наложение дистальных анастомозов между реверсированными аутовенами и коронарными артериями, создание анастомоза между внутригрудной артерией и передней нисходящей артерией сердца, пришивание проксимальных анастомозов между аутовенозными шунтами и аортой. Гемостаз. Металлоостеосинтез грудины и послойное ушивание раны.

На этапе ушивания послеоперационной раны был отмечен остеопороз грудины, что послужило поводом для принятия решения применения костной крошки за 30 мин до «стягивания» грудины. Согласно инструкции изготовителя, костно-пластический материал разводили в стерильных условиях кровью пациента в соотношении 1 : 1,5 мл объема с экспозицией 30 мин.

На этапе сведения грудины полученную пластическую массу втирали в губчатое вещество грудины с последующим сопоставлением краев. Медицинский воск не использовали.

Стабилизацию грудины у пациента выполняли комбинированным методом (комбинацию линейного с Z-образным способом), лигатурами монопроволокой USP 7.

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент выписан на 14-е сут в удовлетворительном состоянии. На момент выписки пациент не предъявлял жалоб со стороны послеоперационной раны.

Для изучения степени регенерации костной ткани грудины после полной продольной стернотомии в настоящее время наиболее широко применяется метод спиральной КТ с 6-балльной оценкой [8].

В 6-месячный срок наблюдения степень сращения грудины у пациента составила 11 баллов. При этом по задней и передней поверхностям грудины визуализировался непрерывный кортикальный слой и полное сращение грудины. В теле грудины полной репарации костной ткани отмечено не было, однако хорошо видны формирующиеся костные балки и костные «мостики» в виде нитевидных включений, что свидетельствует о репарации костной ткани (рис. 1).

Поскольку КТ (серии снимков) выполняется в статическом состоянии, то в момент дыхательных движений и проведения функциональных проб возможно получение совсем другой клинической картины. В связи с этим пациенту дополнительно проводился ультразвуковой контроль репарации мягких тканей и костной ткани грудины.

Диагностические возможности УЗИ грудины несомненны. Преимуществами этого метода являются динамическое наблюдение в режиме реального времени, доступность, информативность, неинвазивность [9–11].

Ниже приведены иллюстрации УЗИ и КТ описываемого пациента и пациента, сопоставимого по клиническим признакам. На рисунке 2 изображено тело грудины пациента без применения костной крошки, на рисунке 3 – пациента с костной крошкой. На УЗИ у пациента без костной крошки толщина кортикального слоя меньше, он имеет неоднородную структуру, на уровне рукоятки грудины диастаз: по данным УЗИ 4 мм, по данным КТ 5,1 мм, на уровне тела грудины диастаз: по данным УЗИ 1,4 мм, по данным КТ 1,1–2,5 мм, отдельные признаки формирования костной мозоли. У пациента с костной крошкой на УЗИ отмечается большая толщина и однородность кортикального слоя, а также полная консолидация половин грудины.

Незначительная разница в цифрах между данными УЗИ и КТ объясняется разными проекциями и способами измерения.

Обсуждение

Безусловно, ведущим фактором профилактики стернальной дегисценции после срединной стернотомии является стабилизация костных фрагментов (половинок) грудины различными способами и шовными материалами. Однако применение дополнительных средств, ускоряющих репарацию костной ткани грудины, также является одним из ведущих факторов, влияющих на благоприятный исход и снижение риска раневых осложнений после срединной стернотомии, в особенности у пациентов высокого риска.

Использование костных трансплантатов для восстановления либо замещения дефектов костной ткани для ускорения процессов остеогенеза является клинически обоснованным и актуальным направлением [4, 12, 13].

Основываясь на методах использования остеопластики с применением ксенотрасплантатов в таких областях, как стоматология, травматология и ортопедия, нами был разработан и предложен новый способ профилактики неинфекционных осложнений со стороны костной ткани грудины при выполнении срединной стернотомии [3].

Для решения поставленных задач мы остановили свой выбор на остеопластическом материале XENOGRAFT Collagen, представляющем собой гранулы размером 1,0–2,0 мм, изготовленные из губчатой и кортикальной костной ткани крупного рогатого скота. Обоснованность его применения для заживлении грудины у пациентов высокого риска обусловлена следующим: во-первых, из-за наличия в его составе губчатой и кортикальной костной ткани этот материал обладает свойствами остеокондуктивности и остеоиндуктивности, что не только ускоряет регенерацию, но и служит матрицей для новообразующейся костной ткани. Во-вторых, крупный размер гранул используемого препарата способствует образованию более крупных пор, которые могут улучшать васкуляризацию и колонизацию клетками костной матрицы грудины, а также их росту.

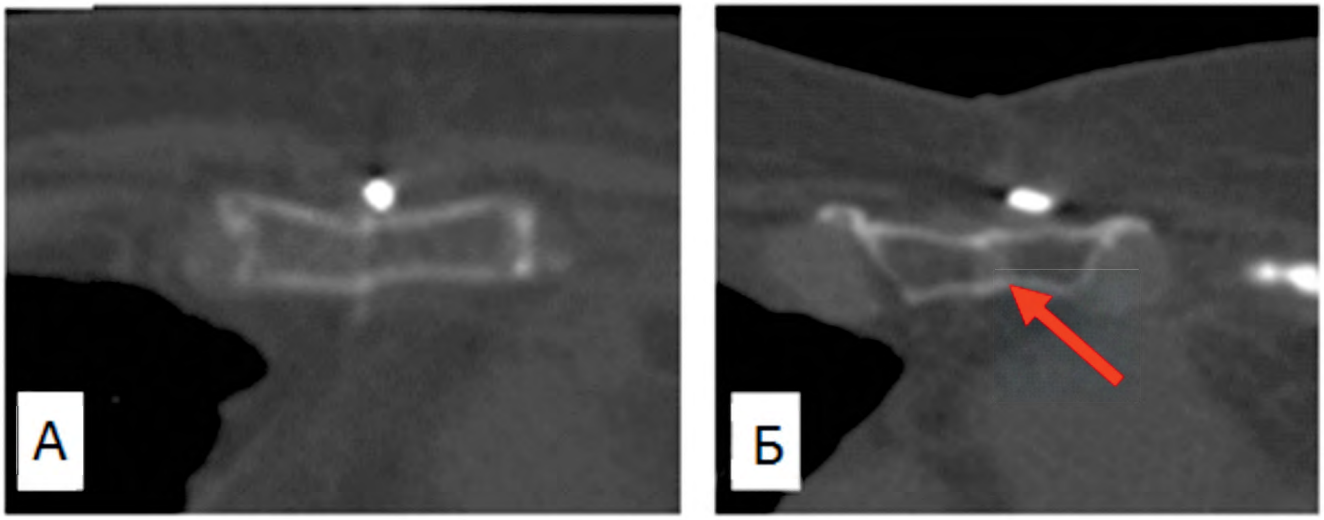


Рисунок 1. Изображения компьютерной томографии пациента через 6 месяцев после операции. А – отсутствие диастазов, полное сращение костной ткани; Б – облаковидный инфильтрат, формирование костных мостиков, указано стрелкой
Figure 1. CT images of the patient 6 months after surgery. А – absence of diastases, complete fusion of bone tissue; Б – closely-grouped infiltrate, formation of bone bridges indicated by the arrow

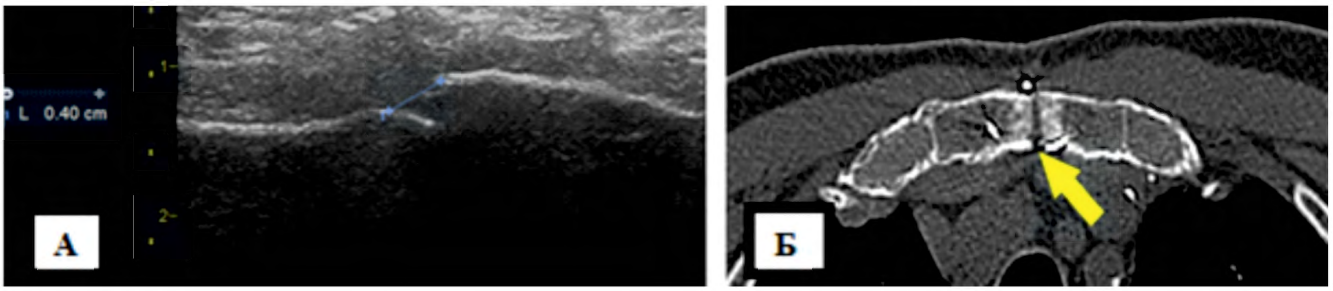


Рисунок 2. А – ультразвуковое исследование пациента без применения костно-пластического материала; Б – компьютерная томография пациента без применения костно-пластического материала
Figure 2. А – ultrasound picture of the patient without the use of osteoplastic material; Б – CT scan of the patient without the use of osteoplastic material

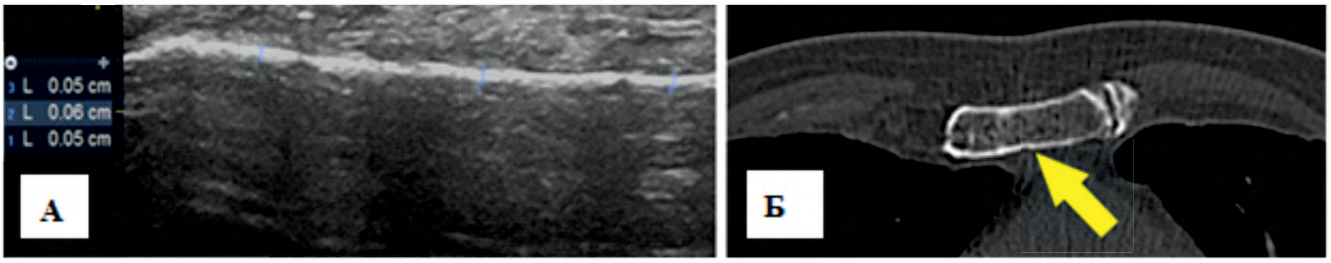


Рисунок 3. А – ультразвуковое исследование пациента с применением костно-пластического материала; Б – компьютерная томография пациента с применением костно-пластического материала
Figure 3. А – ultrasound picture of the patient using bone chips; Б – CT scan of the patient using bone chips

Заключение

Полученные промежуточные результаты исследования пациентов после кардиохирургических операций с использованием доступа срединной стернотомии свидетельствуют о возможности удовлетворительной репарации грудины с применением костно-пластических материалов при высоком риске ее расхождения.

УЗИ грудины в различные сроки послеоперационного периода является не только дополнением к результатам КТ, но и в ряде случаев может стать основным диагностическим методом для оценки стадий репарации грудины.

Статистическая обработка результатов на данном этапе исследования не проводилась в связи с недостаточностью данных о достижении контрольных точек обследования пациентов в отдаленном послеоперационном периоде.

Литература / References

1. Hernández-Zamora R.E., Sotelo-Carbajal J., Martínez-Maya G., García-Ledezma A., Román-Matus A., Torres-Salazar Q.L. Sternal dehiscence, a reconstructive challenge. Case report. *Int. J. Surg. Case Rep*. 2023;111:108926. https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2023.108926
2. Карташов А.А. Эффективность и результаты аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца с избыточной массой тела на фоне инсулинорезистентности: автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2015:29.
   Kartashov A.A. E`ffektivnost` i rezul`taty` aortokoronarnogo shuntirovaniya u bol`ny`x ishemicheskoj bolezn`yu serdcza s izby`tochnoj massoj tela na fone insulinorezistentnosti: autoref. dis. … kand. med. nauk. M., 2015:29. (In Russ.) URL: https://www.dissercat.com/content/effektivnost-i-rezultaty-aortokoronarnogo-shuntirovaniya-u-bolnykh-ishemicheskoi-boleznyu/read (03.02.2015).
3. Staedt H., Dau M., Schiegnitz E., Thiem D.G.E., Tagadiuc O., Palarie V. et al. A collagen membrane influences bone turnover marker in vivo after bone augmentation with xenogenic bone. *Head Face Med*. 2020;16(1):35. https://doi.org/10.1186/s13005-020-00249-9
4. Хоминец В.В., Воробьев К.А., Соколова М.О., Иванова А.К., Комаров А.В. Аллогенные остеопластические материалы для реконструктивной хирургии боевых травм. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2022;41(3):309–314. https://doi.org/10.17816/rmmar109090
   Khominets V.V., Vorobev K.A., Sokolova M.O., Ivanova A.K., Komarov A.V. Allogeneic osteoplastic materials for reconstructive surgery of combat injuries. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(3):309–314. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/rmmar109090
5. Athanasiou V.T., Papachristou D.J., Panagopoulos A., Saridis A., Scopa C.D., Megas P. Histological comparison of autograft, allograft-DBM, xenograft, and synthetic grafts in a trabecular bone defect: an experimental study in rabbits. *Med. Sci. Monit*. 2010;16(1):BR24–31. PMID: 20037482.
6. Galia C.R., Lourenço A.L., Rosito R., Souza Macedo C.A., Camargo L.M. Physicochemical characterization of lyophilized bovine bone grafts. *Rev. Bras. Ortop*. 2015;46(4):444–451. https://doi.org/10.1016/S2255-4971(15)30260-3
7. Hench L.L., Jones J.R.. Bioactive Glasses: Frontiers and Challenges. *Front. Bioeng. Biotechnol*. 2015;3:194. https://doi.org/10.3389/fbioe.2015.00194
8. Чарчян Э.Р., Степаненко А.Б., Галеев Н.А., Ховрин В.В., Ким М.Г. Способ определения степени заживления грудины при ее фиксации после кардиохирургических операций с полной срединной стернотомией. Патент на изобретение RU 2647796 C1. Дата регистрации: 19.03.2018. EDN: KTMGZH.
   Charchyan E.R., Stepanenko A.B., Galeev N.A., Khovrin V.V., Kim M.G. Method of determining the degree of healing of the sternum during its fixation after cardiac surgery with complete median sternotomy. Patent RU 2647796 C1. Date of registration: 19.03.2018. eLibrary ID: 37366106, EDN: KTMGZH.
9. Balachandran S., Sorohan M., Denehy L., Lee A., Royse A., Royse C. et al. Is ultrasound a reliable and precise measure of sternal micromotion in acute patients after cardiac surgery? *Int. J. Ther. Rehabil*. 2017;24(2):62–70. https://doi.org/10.12968/ijtr.2017.24.2.62
10. Royse A.G., El-Ansary D., Hoang W., Lui E., McCusker M., Tivendale L. et al. Cite this article as A randomized trial comparing the effects of sternal band and plate fixation of the sternum with that of figure-of-8 wires on sternal edge motion and quality of recovery after cardiac surgery. *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg*. 2020;30(6):863–870. https://doi.org/10.1093/icvts/ivaa040
11. El-Ansary D., Balachandran S., Royse A., King-Shier K., Bryant A., Denehy L. et al. Real-time ultrasound assessment of sternal stability in adhesive-enhanced sternal closure. *J. Transl. Sci*. 2015;1(3):65–68. https://doi.org/10.15761/JTS.1000115
12. Базикян Э.А. Современные остеопластические материалы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018:96. ISBN 978-5-9704-4582-2.
   Bazikyan E.A. Modern osteoplastic materials. Moscow: GEOTAR-Media, 2018:96. (In Russ.) ISBN 978-5-9704-4582-2.
13. Козлов Б.Н., Кузнецов М.С., Александрова Е.А., Насрашвили Г.Г., Панфилов Д.С., Сондуев Э.Л. Способ профилактики неинфекционных осложнений костной ткани грудины при сердечно-сосудистых вмешательствах. Патент RU 2743811 C1. Дата регистрации: 21.07.2021.
   Kozlov B.N., Kuznetsov M.S., Alexandrova E.A., Nasrashvili G.G., Panfilov D.S., Sonduev E.L. Method for preventing non-infectious complications of sternum bone tissue during cardiovascular interventions. Patent RU 2743811 C1. Date of registration: 21.07.2021. URL: https://patents.s3.yandex.net/RU2743811C1_20210226.pdf (03.02.2025).

Информация о вкладе авторов

Кузнецов М.С. – разработка и утверждение дизайна исследования, первичная редакция статьи.
Афанасьева Н.Л. – отбор пациентов на исследование.
Алямкин В.Е. – отбор пациентов на исследование, написание статьи.
Шипулин В.В. – анализ и обработка снимков компьютерной томографии.
Буховец И.Л. – ультразвуковая диагностика репарации костной ткани.
Гусакова А.Г. – лабораторная обработка информации.
Ахмедов Ш.Д. – руководство научной темой, редактирование статьи.
Козлов Б.Н. – общее научное руководство НИР ОССХ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Kuznetsov M.S. – study design development and approval, initial revision of the article.
Afanasyeva N. L. – selection of patients for the study.
Alyamkin V.E. – selection of patients for the study, writing the article.
Shipulin V.V. – analysis and processing of computed tomography images.
Bukhovets I.L. – ultrasound diagnostics of bone tissue reparation.
Gusakova A.G. – laboratory information processing.
Akhmedov Sh.D. – management of the scientific topic, article editing.
Kozlov B.N. – research supervision and revision of the manuscript.

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

Сведения об авторах

Кузнецов Михаил Сергеевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, https://orcid.org/0000-0002-1975-043X.

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

Ахмедов Шамиль Джаманович, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, https://orcid.org/0000-0003-2758-7107.

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

Шипулин Владимир Владимирович, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, https://orcid.org/0000-0001-9887-8214.

E-mail: shipartphoto@gmail.com.

Information about the authors

Mikhail S. Kuznetsov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute of Cardiology, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, https://orcid.org/0000-0002-1975-043X.

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

Shamil D. Akhmedov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute of Cardiology, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, https://orcid.org/0000-0003-2758-7107.

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

Vladimir V. Shipulin, Research Scientist, Laboratory of Radionuclide Research Methods, Research Institute of Cardiology, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, https://orcid.org/0000-0001-9887-821.

E-mail: shipartphoto@gmail.com.

Алямкин Вадим Евгеньевич, клинический ординатор, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, https://orcid.org/0000-0002-6593-0976.

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

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

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

Гусакова Анна Михайловна, канд. фарм. наук, старший научный сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, https://orcid.org/0000-0002-3147-3025.

Афанасьева Наталья Леонидовна, канд. мед. наук, врач-кардиолог, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, https://orcid.org/0000-0001-5471-7566.

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

Козлов Борис Николаевич, д-р мед. наук, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, https://orcid.org/0000-0002-0217-7737.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

✉ **Алямкин Вадим Евгеньевич**, e-mail: vea@cardio-tomsk.ru.

Поступила 17.07.2024;
рецензия получена 03.02.2025;
принята к публикации 14.05.2025.

Vadim E. Alyamkin, Medical Resident, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, https://orcid.org/0000-0002-6593-0976.

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

Irina L. Bukhovets, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of X-ray and Tomographic Diagnostic Methods, Research Institute of Cardiology, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, https://orcid.org/0000-0001-9466-6097.

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

Anna M. Gusakova, Cand. Sci. (Pharm.), Senior Research Scientist, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Research Institute of Cardiology, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, https://orcid.org/0000-0002-3147-3025.

Natalia L. Afanasyeva, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute of Cardiology, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, https://orcid.org/0000-0001-5471-7566.

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

Boris N. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, https://orcid.org/0000-0002-0217-7737.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

✉ **Vadim E. Alyamkin**, e-mail: vea@cardio-tomsk.ru.

Received 17.07.2024;
review received 03.02.2025;
accepted for publication 14.05.2025.

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-826
УДК 616.126.3-089.844:57.086.13

Аорто-митральное протезирование из правосторонней мини-торакотомии: первый случай в Российской Федерации

Р.Н. Комаров[1], М.И. Ткачёв[1], А.А. Боташев[2], И.М. Васалатий[1], М. Хассан[1], А.Д. Мурадова[1], А.В. Демченко[1], К.И. Демченко[1], Е.Б. Панеш[1]

[1] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России), 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

[2] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», 119435, Российская Федерация, Москва, Абрикосовский переулок, 2

Аннотация

Введение. Развитие малоинвазивной хирургии и публикация отдаленных положительных результатов способствуют расширению ее применения. По сравнению со стандартным срединным стернотомным доступом минимально инвазивные вмешательства на клапанах сердца обеспечивают меньшую кровопотерю, снижение послеоперационных болей и осложнений, а также ускоренное восстановление с сокращением пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРиИТ) и в стационаре. Несмотря на отсутствие отечественных публикаций, в мире описаны отдельные случаи коррекции митрального и аортального клапанов через правостороннюю мини-торакотомию. В настоящей работе представлен опыт успешного одномоментного протезирования обоих клапанов через данный доступ у 53-летней пациентки.

Цель: оценить возможность мини-инвазивных технологий (правосторонней мини-торакотомии) в хирургическом лечении пациентов с сочетанным поражением митрального и аортального клапанов.

Материал и методы. В клинике сердечно-сосудистой хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва) был опробован новый доступ – правосторонняя мини-торакотомия – для лечения пациентки 53 лет с сочетанным поражением митрального и аортального клапанов. С учетом ее профессиональной деятельности (спорт) принципиальным было сохранение целостности грудной клетки и отказ от стернотомии. Примененный метод позволил снизить риск осложнений и ускорить восстановление.

Результаты. Операция продемонстрировала технические особенности и преимущества мини-инвазивного подхода. Правосторонняя торакотомия при реконструкции двухклапанных пороков позволяет снизить операционную травму, частоту дыхательных и инфекционных осложнений, кровопотери, послеоперационную боль и длительность искусственной вентиляции легких. Отмечены более редкие случаи фибрилляции предсердий и лучший косметический результат. Существенным преимуществом также является сокращение пребывания в ОРиИТ и стационаре, что снижает затраты на лечение.

Заключение. Методика коррекции двухклапанного порока через правостороннюю мини-торакотомию не вызывает затруднений при наличии опыта в одноклапанных вмешательствах. Полученные результаты сопоставимы с таковыми при стандартной стернотомии. Для объективной оценки преимуществ необходимы рандомизированные многоцентровые исследования.

Ключевые слова:	аортальный клапан; митральный клапан; протезирование; сочетанный порок; мини-торакотомия.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	пациентка подписала информированное согласие на использование инновационного доступа с целью коррекции двухклапанного порока.
Для цитирования:	Комаров Р.Н., Ткачёв М.И., Боташев А.А., Васалатий И.М., Хассан М., Мурадова А.Д., Демченко А.В., Демченко К.И., Панеш Е.Б. Аорто-митральное протезирование из правосторонней мини-торакотомии: первый случай в Российской Федерации. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(2):150–158. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-826.

Ткачёв Максим Игоревич, e-mail: tkachev.cardiovascular@gmail.com.

Aorto-mitral prosthesis from right-sided mini-thoracotomy: the first case in the Russian Federation

Roman N. Komarov[1], Maksim I. Tkachev[1], Ahmat A. Botashev[2], Ilya M. Vasalatii[1], Mohammad Hassan[1], Ayshan D. Muradova[1], Anastasia V. Demchenko[1], Karina I. Demchenko[1], Elena B. Panesh[1]

[1] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

[2] Petrovsky Russian Research Center of Surgery, 2, Abricosovskii per., Moscow, 119435, Russian Federation

Abstract

Introduction. The development of minimally invasive surgery and the publication of long-term favorable outcomes contribute to the expanding use of these techniques. Compared to the conventional median sternotomy, minimally invasive valve surgery offers reduced blood loss, less postoperative pain and complications, and faster recovery with shorter stay in the ICU and hospital. Despite the lack of domestic publications, individual cases of mitral and aortic valve repair via right mini-thoracotomy have been described around the world. This paper presents the experience of a successful simultaneous prosthetic replacement of both valves through this approach in a 53-year-old female patient.

Aim: To evaluate the feasibility of using minimally invasive techniques (right mini-thoracotomy) for surgical treatment of combined mitral and aortic valve disease.

Material and Methods. At the Department of Cardiovascular Surgery of Sechenov University (Moscow), a novel approach – right mini-thoracotomy – was tested for treating a 53-year-old female patient with combined mitral and aortic valve pathology. Given her professional involvement in sports, preserving the integrity of the chest wall and avoiding sternotomy was a key consideration. This method helped reduce complication risks and accelerated recovery.

Results. The surgery demonstrated technical features and advantages of the minimally invasive approach. Right mini-thoracotomy in double valve surgery reduces surgical trauma, the incidence of respiratory and infectious complications, bleeding, postoperative pain, and the duration of mechanical ventilation. A lower rate of atrial fibrillation and improved cosmetic outcomes were also observed. An additional benefit was the shorter ICU and hospital stay, resulting in decreased treatment costs.

Conclusion. Right mini-thoracotomy for double valve surgery poses no significant difficulties when the surgeon is experienced in single-valve interventions. The outcomes are comparable to those of the standard sternotomy approach. Randomized multicenter studies are needed to objectively confirm the advantages of this technique.

Keywords:	aortic valve; mitral valve; prosthesis; multiple valve implantation; mini thoracotomy.
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 the use of innovative access for the correction of heart bi-valve disease.
For citation:	Komarov R.N., Tkachev M.I., Botashev A.A., Vasalatii I.M., Hassan M., Muradova A.D., Demchenko A.V., Demchenko K.I., Panesh E.B. Aorto-mitral prosthesis from right-sided mini-thoracotomy: the first case in the Russian Federation. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(2):150–158 (In Russ.). https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-826

Введение

Минимально инвазивная кардиохирургия постоянно развивается с момента своего первого упоминания в 1990-х гг. Исследования показали, что операции с применением мини-доступа ассоциируются с меньшей продолжительностью пребывания в стационаре, более ранней экстубацией, меньшей кровопотерей и меньшей потребностью в переливании крови, а также с лучшими косметическими результатами по сравнению с классическим стернотомным доступом [1–3].

Преимущества минимально инвазивной кардиохирургии:

1. Снижение травматичности: мини-доступ позволяет избежать значительного повреждения тканей, что приводит к сокращению послеоперационных болей и более быстрому восстановлению.
2. Улучшение косметических результатов: меньшие разрезы означают более эстетичный вид после операции, что важно для многих пациентов.
3. Сокращение времени госпитализации: быстрое восстановление после вмешательства часто дает возможность пациентам покинуть больницу в кратчайшие сроки, снижая риски, связанные с длительным пребыванием в стационаре.

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-826

4. Минимизация осложнений: меньшее количество вмешательств на грудной клетке связано с понижением риска инфекционных осложнений и других послеоперационных проблем.

Несмотря на многообещающие перспективы, в большинстве имеющихся публикаций, как правило, описываются результаты операций на одном клапане. Лишь в незначительном количестве работ представлены результаты и техника операции на нескольких клапанах [4, 5]. Это может быть связано с тем, что выполнение операций на нескольких клапанах требует более сложной хирургической техники и значительного опыта хирурга.

Описание клинического случая

Клиническая картина. В данной статье мы описываем метод лечения 53-летней женщины, госпитализированной в кардиохирургическое отделение Университетской клиники № 1 Сеченовского Университета для плановой коррекции клапанных пороков сердца. При поступлении пациентка акцентировала внимание на следующих жалобах: выраженная одышка не только при физической нагрузке, но и периодически в покое; кашель; повышенная утомляемость; неинтенсивные «ноющие» боли в области сердца.

Из анамнеза известно, что в детстве пациентка страдала от рецидивирующих ангин, что могло способствовать развитию ревматических изменений в клапанах сердца. В 2014 г. у нее появились первые симптомы заболевания: одышка при умеренной физической нагрузке, которая постепенно усиливалась.

В ходе дальнейшего обследования был установлен диагноз «Хроническая ревматическая болезнь сердца». Согласно данным эхокардиографии, были диагностированы следующие изменения: аортальная недостаточность 1-й степени, аортальный стеноз 1-й степени, митральная недостаточность 2-й степени, митральный стеноз 1-й степени.

В 2023 г. после перенесенной риновирусной инфекции пациентка отметила нарастание симптомов: усилилась одышка, появилось чувство нехватки воздуха, участились эпизоды кашля, а также появились отеки на нижних конечностях, что указывало на прогрессирование сердечной недостаточности, связанной с ухудшением функции клапанов.

При аускультации сердца были выявлены диастолический шум, преимущественно в области аорты, а также систолический шум, иррадиирующий в левую подмышечную область, особенно в позиции лежа на левом боку.

При аускультации легких отмечено жесткое дыхание с хрипами, проводимое во все отделы легких; частота дыхания составила 18 в минуту. Еще на этапе осмотра мы предположили наличие легочной гипертензии и застойных явлений в малом круге кровообращения.

Диагностические тесты

На электрокардиограмме (ЭКГ) были зафиксированы: синусовый ритм, нормальное положение электрической оси сердца (ЭОС), нормальные параметры интервала PQ (178 мс) и продолжительность комплекса QRS (86 мс). Трансторакальная эхокардиография показала увеличенный левый желудочек (ЛЖ): конечно-диастолический размер ЛЖ составил 58 мм, конечно-диастолический объем – 165 мл. Фракция выброса ЛЖ в покое составила 67%, ударный объем – 100 мл.

На эхокардиограмме визуализировалась центральная регургитация 2–3-й степени на аортальном клапане, а также регургитация 3-й степени на митральном клапане. Объем левого предсердия составил 100 мл. При оценке митрального клапана выявлены уплотненные, утолщенные створки с ограниченной подвижностью и фиброзированные головки папиллярных мышц. Фиброзное кольцо составило 3,8 см; VC 0,6 см; Vmax – 500 см/с; S – 1,5 см². Градиент давления на митральном клапане: пиковый 14 мм рт. ст., среднедиастолический – 7 мм рт. ст.

Визуализирован трехстворчатый аортальный клапан с фиброзированными створками и кальцинозом по свободному краю. Нарушение центральной кооптации аортального клапана было отмечено при фиброзном кольце 2,1 см; Vmax – 420 см/с; планиметрическое значение площади аортального клапана (AVA) составило 1,0–1,1 см². Градиент давления на аортальном клапане: пиковый 70 мм рт. ст., среднесистолический 37 мм рт. ст. Также у пациентки была выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки – 1,3 см), регургитация трикуспидального клапана 1-й степени и легочная гипертензия 1-й степени, систолическое давление в легочной артерии составило 42 мм рт. ст.

Согласно результатам лабораторного обследования, у пациентки была выявлена умеренная анемия (уровень гемоглобина 105 г/л). Уровень креатинина, электролиты, гликемия и показатели коагулограммы находились в пределах нормы, что позволило исключить ряд сопутствующих заболеваний.

С учетом активного образа жизни пациентки, отсутствия избыточной массы тела (рост – 158 см; вес – 53 кг) и ее основной просьбы о сохранении прежнего уровня качества жизни кардиохирургической бригадой было принято решение о проведении одномоментного протезирования митрального и аортального клапанов через правостороннюю торакотомию. Такой подход позволил значительно улучшить качество жизни пациентки по сравнению со стернотомией, минимизируя риски, связанные с раздельными вмешательствами.

Анестезиологическое пособие

В данном случае применялся мультимодальный подход к анестезии, включающий использование низких доз опиоидов как для индукции, так и для поддержания анестезии. Такой метод обеспечивает минимизацию побочных эффектов и улучшает послеоперационное восстановление.

Пациентка была интубирована с помощью двупросветной эндотрахеальной трубки, что обеспечивало надежное управление дыхательными путями и позволяло контролировать вентиляцию отдельных легких.

Канюля яремной вены была введена анестезиологом до операции во время постановки центрального венозного катетера; для предотвращения тромбообразования было введено 5000 единиц гепарина.

При проведении изолированных операций на митральном клапане мы подтвердили, что выбранный анестезиологический подход обеспечивает как безопасность, так и эффективность хирургического вмешательства. Это, в свою очередь, способствует улучшению клинических исходов и снижению вероятности послеоперационных осложнений.

Хирургическая техника

Учитывая объем планируемого хирургического вмешательства, было принято решение о выполнении правосторонней торакотомии длиной 9,5 см по третьему межреберью, начиная от среднеключичной линии (рис. 1 А). Это решение обосновано необходимостью обеспечения адекватного доступа к сердцу и близлежащим структурам.

Параллельно с операцией осуществлялось подключение аппарата искусственного кровообращения по схеме «полые вены – бедренная артерия». Такой подход позволил оптимизировать венозный отток и минимизировать риск тромбообразования. В ходе операции использовался вакуум-ассистированный венозный возврат, что дополнительно улучшало динамику кровообращения.

При выполнении вмешательства перикард вскрывался по Т-образной методике от верхушки сердца до восходящей аорты. Восходящая аорта была обхвачена тесьмой с использованием аортального зажима, который вводился через второе межреберное пространство между средней ключичной и передней подмышечной линией.

В ходе оперативного вмешательства была осуществлена антеградная селективная кардиоплегия с использованием раствора по методике Del Nido. Мы используем данный раствор, поскольку по нашему опыту он в равной степени способствует оптимизации защитных механизмов миокарда от ишемии, обеспечивая более надежное охлаждение и уменьшение метаболических потребностей сердечной мышцы по сравнению с Кустадиолом, а восстановление сердечной деятельности происходит быстрее и без нарушения ритма.

При проведении ревизии аортального клапана было выявлено, что клапан имеет трехстворчатую структуру с выраженными изменениями, включая уплотнение и укорочение створок, что подтверждало наличие фиброза (рис. 1 Б). Учитывая значительность этих изменений, створки аортального клапана были иссечены (рис. 1 В).

На следующем этапе был осуществлен доступ к митральному клапану по борозде Waterston (рис. 1 Г). Обследование показало, что створки митрального клапана также претерпели значительные изменения, включая утолщение хорд (рис. 2 А). В связи с этим был принят следующий хирургический подход иссечение митрального клапана с сохранением аннулопапиллярной непрерывности (рис. 2 Б). На фиброзное кольцо митрального клапана были наложены П-образные швы (рис. 2 В), после чего успешно проведена имплантация механического протеза «Мединж» диаметром 31 мм (рис. 2 Г).

Затем была выполнена имплантация механического протеза «Мединж» диаметром 21 мм в аортальную позицию (рис. 3 А). Аорта была ушита с применением двурядного шва по методике Dorrance (рис. 3 Б), что завершило оперативное вмешательство в соответствии с общепринятыми стандартами.

По окончании процедуры и отключении аппарата искусственного кровообращения была проведена оценка функции имплантированных протезов и их запирательных элементов с использованием чреспищеводной эхокардиографии (рис. 4). Данный метод позволил достоверно оценить гемодинамику и функциональную активность механических протезов.

Образцы клапанов, извлеченные во время хирургического вмешательства, были отправлены на патогистологическое исследование. Гистологические результаты показали выраженные изменения, характерные для склеротической деформации как аортального, так и митрального клапанов. Створки клапанов демонстрировали признаки фиброза и отека, что указывает на наличие хронического патологического процесса. Однако важно отметить, что специфических признаков воспаления и инфильтрации в ткани створок не было обнаружено.

Послеоперационная эхокардиография показала наличие протезной регургитации 1-й степени как на аортальном, так и на митральном клапане. Движение запирательных элементов и функционирование клапанов оценивались как удовлетворительные.

Длительность искусственного кровообращения составила 132 мин, длительность ишемии миокарда – 103 мин, кровопотеря – 500 мл. Пациентка экстубирована через 8 ч после операции. В условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРиИТ) проводилась инотропная поддержка добутамином в дозировке до 3,5 мкг/кг/мин. С целью коррекции коагулопатии, возникшей в результате геморрагического синдрома, было выполнено трансфузионное лечение, включающее 4 дозы свежезамороженной плазмы и 5 доз криопреципитата. Перевод в палату из ОРиИТ произошел через 20 ч после операции, пациентка находилась в стабильном состоянии. Проводилась антибактериальная, антикоагулянтная, инфузионно-диуретическая терапия. Послеоперационный период протекал без особенностей, характеризовался минимальным болевым синдромом в области раны и отсутствием значимых неблагоприятных событий. Раны зажили первичным натяжением. Пациентка выписана на 10-е сут после операции. Субъективно отмечала увеличение толерантности к физическим нагрузкам и уменьшение одышки.

Обсуждение

Показания и противопоказания

Для ряда пациентов доступ через правостороннюю мини-торакотомию может иметь определенные ограничения, которые необходимо учитывать. Одним из основных противопоказаний являются анатомические и хирургические изменения, которые могут затруднить создание достаточного рабочего пространства в грудной клетке. Например, у некоторых пациентов, в анамнезе которых уже имелись операции на правом легком с резекцией легочной ткани или после плевродеза, может возникнуть значительная сложность в обеспечении адекватной экспозиции во время хирургического вмешательства.

Кроме того, у пациентов с ожирением доступ может оказаться затруднительным из-за наличия избыточной жировой ткани, что снижает возможности манипуляции и визуализации. Аналогично значительные аномалии грудной стенки, такие как pectus excavatum, могут также препятствовать созданию нужного пространства для работы. Также стоит учитывать необычное расположение сердца у некоторых пациентов, что может дополнительно усложнить доступ [6].

Для небольшой группы пациентов, перенесших несколько открытых операций, в качестве альтернативного подхода к доступу к митральному клапану может быть использована левая задняя мини-торакотомия [7]. Этот метод позволяет обеспечить достаточную видимость и доступ как к аортальному, так и к митральному клапану, минимизируя при этом травматичность операции и снижая риск послеоперационных осложнений. Использова-

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-826

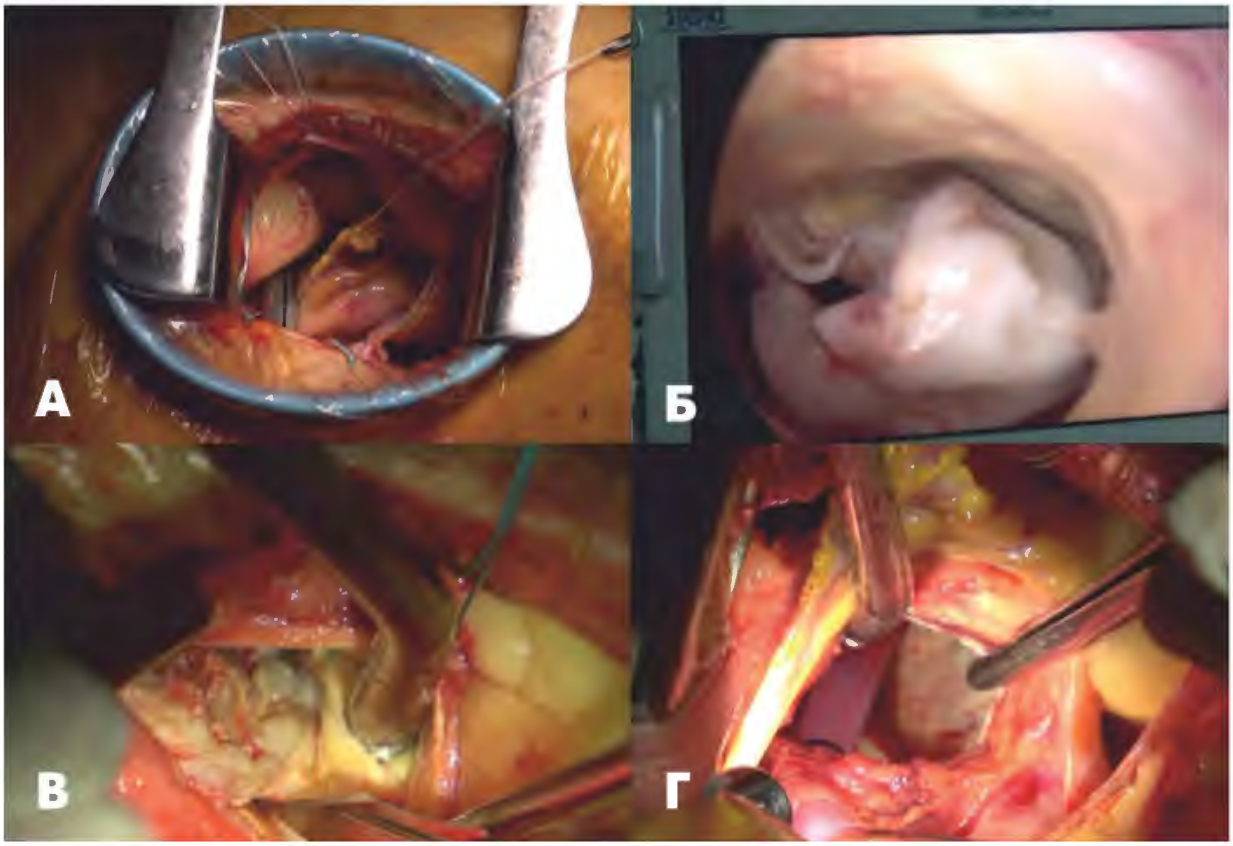


Рисунок 1. Этапы операции от начала до вскрытия левого предсердия: А – торакотомия, вид после вскрытия перикарда. Б – вид аортального клапана с помощью видеоскопической стойки. В – резекция створок аортального клапана. Г – доступ к левому предсердию по борозде Waterstone
Figure 1. Stages of the surgery from the beginning to the opening of the left atrium: A – thoracotomy, view after opening the pericardium. Б – view of the aortic valve using a videoscopic stand. B – resection of the aortic valve flaps. Г – access to the left atrium through the Waterstone's sulcus

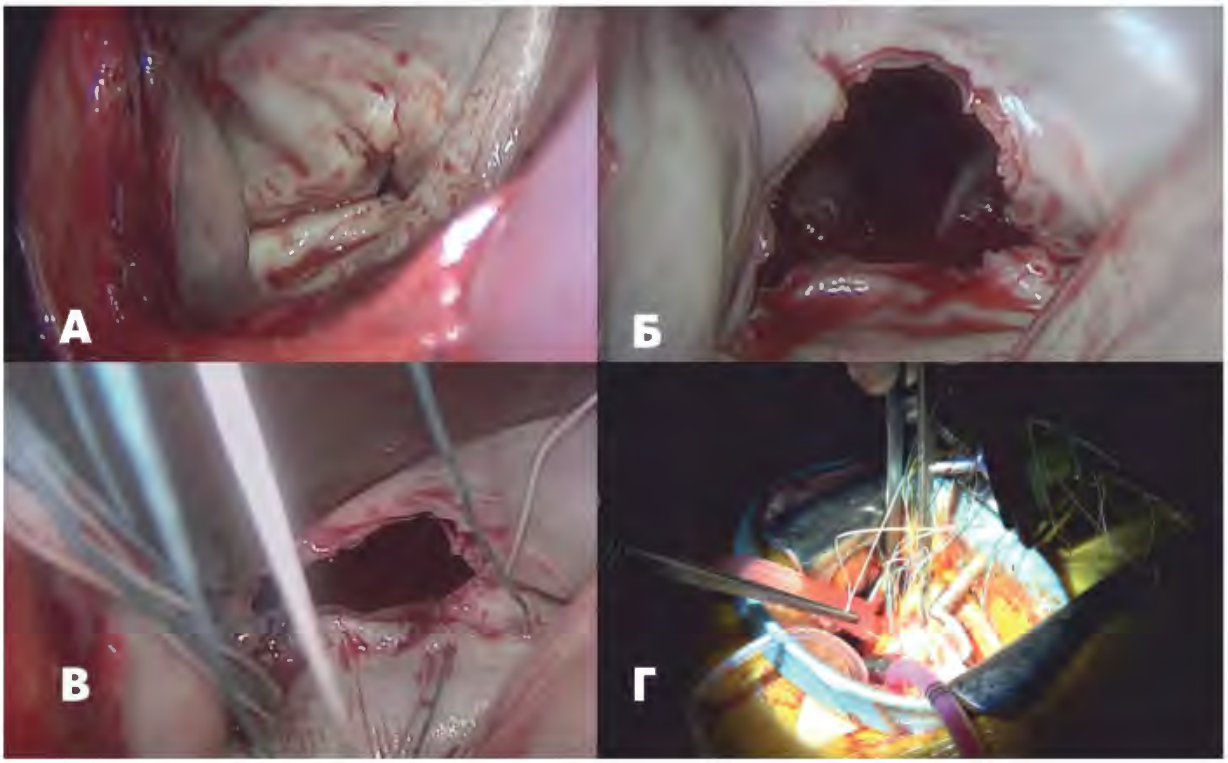


Рисунок 2. Этапы операции от визуализации митрального клапана до имплантации механического протеза: А – вид митрального клапана с помощью видеоскопической стойки. Б – створки митрального клапана иссечены. В – наложены П-образные швы на фиброзное кольцо митрального клапана. Г – имплантирован механический протез в митральную позицию
Figure 2. Stages of the surgery from mitral valve visualisation to mechanical prosthesis implantation: A – view of the mitral valve using a videoscopic stand. Б – the mitral valve leaflets are dissected out. B – U-shaped sutures are placed on the mitral valve fibrous ring. Г – a mechanical prosthesis is implanted in the mitral position

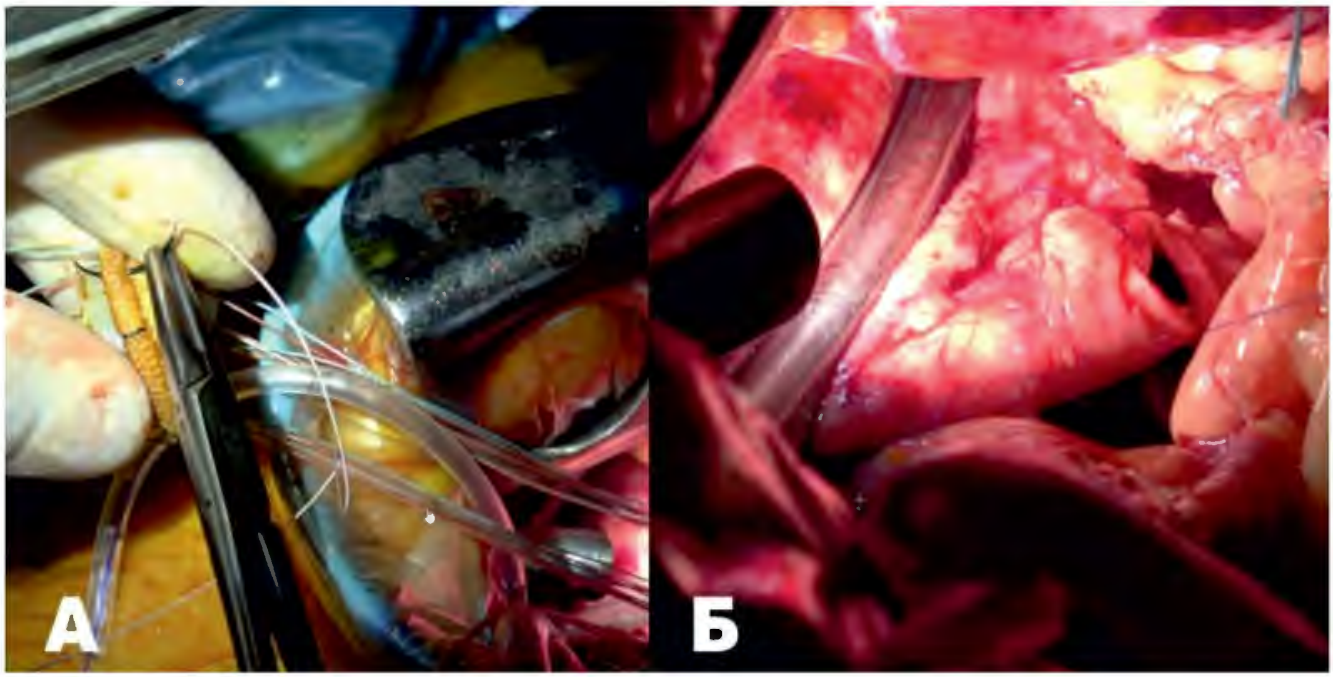


Рисунок 3. Этапы операции от имплантации аортального протеза до ушивания аорты: А – имплантация механического протеза в аортальную позицию. Б – ушивание аорты
Figure 3. Stages of the surgery from implantation of the aortic prosthesis to aortic suturing. A – implantation of the mechanical prosthesis in the aortic position. Б – suturing of the aorta

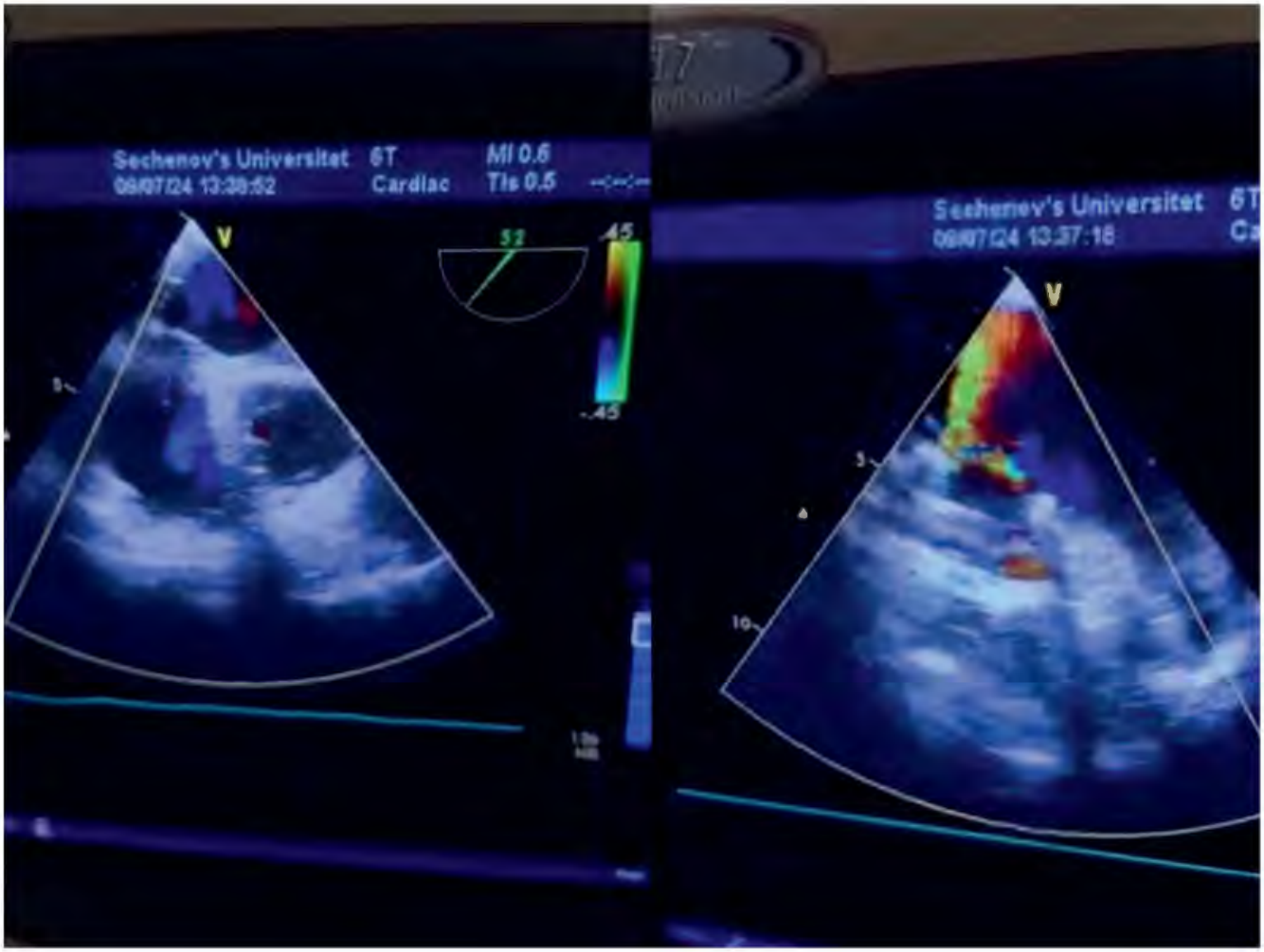


Рисунок 4. Оценка функции механических протезов по данным чреспищеводной эхокардиографии
Figure 4. Assessment of mechanical prosthesis function by transesophageal echocardiography

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-826

ние такого подхода может быть особенно оправданным у пациентов, у которых стандартные доступы затруднены или нецелесообразны, что позволяет сохранить качество хирургического вмешательства.

Левосторонний доступ в кардиохирургии имеет несколько значительных преимуществ, которые делают его предпочтительным в определенных случаях. Одним из ключевых факторов является более широкий угол обзора, что обеспечивает хирургу лучшее восприятие операционного поля и позволяет легче манипулировать инструментами [8]. Также стоит отметить, что расстояние от хирурга до митрального клапана существенно сокращается, что может ускорить проведение операции за счет своеобразного «удобства» при выполнении вмешательства.

После выполнения более широкого разреза при левосторонней заднелатеральной торакотомии, который, как правило, шире, чем правосторонний, открывается доступ к перикарду, расположенному выше диафрагмального нерва. Это позволяет хирургу получить доступ к митральному клапану, проводя разрез параллельно атриовентрикулярной борозде в левом предсердии, часто с иссечением основания левого предсердия. При этом митральный аппарат реверсируется для хирурга, что может быть полезно в процессе выполнения операции.

Этот подход часто рекомендуется для многоклапанных коррекций, так как он предоставляет необходимые возможности для замены клапана, однако не всегда подходит для реконструктивных вмешательств. Это связано с тем, что хирург в некоторых случаях может не иметь хорошего обзора подклапанных структур, что может затруднить выполнение реконструкции [9]. Тем не менее, левосторонняя техника остается важным инструментом в арсенале кардиохирургов, позволяя эффективно решать множество клинических задач.

Мировой опыт

Минимально инвазивная хирургия клапанов включает разнообразные хирургические подходы с использованием различных инструментов, которые адаптированы под конкретные клинические случаи, в сравнении с традиционной срединной стернотомией. Одним из ключевых преимуществ такого подхода является возможность снижения хирургической травмы и улучшения постоперационных результатов. По мере развития технологий и методов отдаленные результаты подобных вмешательств становятся все более многообещающими, что подтверждается увеличением числа успешных операций и улучшением качества жизни пациентов [10].

Несмотря на растущую популярность малоинвазивных процедур в клапанной хирургии, на сегодняшний день такие техники в основном применяются для выполнения видео-ассистированных операций на митральном и аортальном клапанах через второе и четвертое межреберье соответственно. Однако существуют обоснованные сомнения относительно целесообразности и возможности имплантации нескольких клапанов с использованием этих методов. Основными опасениями являются потенциальные риски, связанные с удлинением времени операции, ишемии миокарда и искусственного кровообращения, что может увеличить вероятность послеоперационных осложнений.

Кроме того, на сегодняшний день представлено недостаточно данных о коррекции многоклапанных пороков с применением малоинвазивных методик [11]. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований в данной области, чтобы установить оптимальные подходы и методики, позволяющие безопасно и эффективно выполнять такие вмешательства. Важно продолжать оценивать результаты и развивать протоколы, чтобы минимизировать риски для пациентов и улучшать общие результаты хирургического лечения.

Так, F. Musumeci и соавт. описали свою технику выполнения подобных вмешательств, назвав ее «Римский доступ». В дополнение к принятой классической технике они изменили порядок имплантации протезов: имплантация аортального протеза в первую очередь позволяла избежать проблем, связанных с сужением аортального кольца из-за имплантированного митрального протеза и плохой визуализации фиброзного кольца аортального клапана. Более того, они также предложили наложить П-образные швы на фиброзное кольцо митрального клапана до имплантации аортального протеза [12].

J. Lamelas и соавт. описали свой метод коррекции пороков митрального и аортального клапанов через правостороннюю торакотомию, назвав ее «метод Майями» [13]. Данный способ характеризуется особым позиционированием пациента (правая рука размещается под головой пациента для увеличения межреберных промежутков). Авторы рекомендуют раздельную канюляцию яремной и бедренной вен для увеличения мобильности предсердий. Доступ осуществляется латерально, начиная от передней подмышечной линии, а предсердие предлагается отводить вверх и латерально с помощью специального приспособления (Atrial Lift System, Miami Instruments, Miami, FL, USA). Несмотря на это, экспозиция митрального клапана была несопоставима с той, которая достигается при минимально инвазивном подходе к митральному клапану, выполняемом посредством мини-торакотомии через четвертое межреберье. Однако J. Lamelas сообщает, что, по опыту предыдущих вмешательств, у пациентов с истинной двухклапанной патологией аорта смещена вниз, что позволяет достаточно обнажить оба клапана через этот доступ. Также данный метод выполнялся у пациентов с ишемической болезнью сердца. Для реваскуляризации миокарда предпочтение в данном случае отдавалось чрескожному коронарному вмешательству.

H. Alkady и S. Abouramadan представили свой опыт проведения 72 подобных вмешательств [14]. В их серии наблюдений продолжительность послеоперационной механической вентиляции была значительно меньше в группе с мини-инвазивным доступом по сравнению со стернотомным доступом, что может быть связано с частичным сохранением грудины и, следовательно, целостности грудной стенки, с лучшей послеоперационной механикой дыхания. Однако более короткое время механической вентиляции не отразилось на значительно более коротком пребывании в ОРиИТ и, следовательно, в стационаре. Это может объясняться еще и тем фактом, что в группе с мини-доступом было зафиксировано большее количество пациентов с узловым ритмом после операции ($p = 0,003$). Такая высокая частота временного послеоперационного узлового ритма объясняется разрезом через купол левого предсердия, через который осуществлялся доступ к митральному клапану, который может травмировать некоторые ветви артерии синусового узла, осо-

бенно если они имеют аномальный ход или некоторые передние межжелудочковые проводящие пути. Однако авторы предполагают, что полного повреждения данных артерий можно было избежать, направив разрез в сторону левой верхней легочной вены, поэтому в их серии наблюдений не было отмечено стойкого узлового ритма, и во всех случаях синусовый ритм восстановился на 2–3-й послеоперационный день. Послеоперационная кровопотеря и потребность в переливании крови были значительно меньше в группе с мини-доступом, что объясняется меньшей площадью разреза, что является неизменным преимуществом малоинвазивных подходов. Однако при сравнении времени операции, времени искусственного кровообращения и ишемии миокарда, а также количество осложнений между группами не имели статистически значимых различий.

В попытке уменьшить время ишемии миокарда и искусственного кровообращения A. Lio и соавт. предложили использовать бесшовные клапаны при двуклапанной коррекции из мини-доступа [15]. Подобного же мнения придерживаются S. Hosoba и соавт. [16]. Со слов авторов, отработка имплантации бесшовных аортальных клапанов способствует тому, чтобы проводить подобное вмешательство эндоскопически. Овладение методикой эндоскопической коррекции одноклапанного порока делает возможным выполнение полностью эндоскопической замены как аортального, так и митрального клапана. В дополнение авторы рекомендуют проводить ретроградную кардиоплегию в том случае, если у пациента имеется аортальная недостаточность, что в сравнении с селективной доставкой кардиоплегического раствора позволяет обеспечить адекватную защиту даже при сложных операциях, при которых выполняется реконструктивное вмешательство на митральном клапане.

Однако, несмотря на удовлетворительные результаты, полученные некоторыми авторами, многие центры обеспокоены безопасностью указанного вмешательства, объясняя это снижением перфузии и защиты органов из-за периферической канюляции. Данные мировой литературы говорят о том, что периферическое подключение аппарата искусственного кровообращение так же безопасно, как и центральная канюляция [17]. С другой стороны, M. Murzi и соавт. доказали, что при периферической канюляции наблюдается большая частота наступления делирия после операции, что может объясняться особенностями кровотока [18]. Для окончательного заключения необходимы дальнейшие исследования, включающие и сравнивающие большее количество пациентов.

В то же время одними из ключевых факторов являются опыт хирурга и конституциональные особенности пациента. Так, J.H. Karimov и соавт. высказывают опасение в успешной коррекции пороков за счет торакотомии у пациентов с избыточной массой тела и увеличенным левым предсердием [19]. P. Risteski и соавт. вовсе предпочитают использовать мини-J-стернотомию для многоклапанной коррекции, объясняя это удовлетворительной визуализацией всех анатомических структур [17]. Однако, независимо от выбранной методики, основным фактором, позволяющим направлять пациентов на минимально инвазивные вмешательства, является результат. Так, по данным метаанализа, проведенного K. Phan и соавт., инвазивные вмешательства ассоциируются с низким уровнем летальности, сокращением времени пребывания в ОРиИТ и стационаре, снижением частоты кровотечений и переливаний крови, уменьшением длительности болевого синдрома, незначительным увеличением времени ишемии миокарда и искусственного кровообращения [20].

Заключение

Применение минимально инвазивных вмешательств при коррекции многоклапанных пороков демонстрирует многообещающие перспективы. Однако для более объективной оценки требуется дальнейший набор клинического материала и анализ результатов отдаленного периода.

Литература / References

1. Cosgrove D.M., Sabik J.F. Minimally invasive approach for aortic valve operations. *Ann. Thorac. Surg*. 1996;62(2):596–597. https://doi.org/10.1016/0003-4975(96)00418-3
2. Di Bacco L., Miceli A., Glauber M. Minimally invasive aortic valve surgery. *J. Thorac. Dis*. 2021;13(3):1945–1959. https://doi.org/10.21037/jtd-20-1968
3. Kirmani B.H., Jones S.G., Malaisrie S.C., Chung D.A., Williams R.J. Limited versus full sternotomy for aortic valve replacement. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017;2017(4):CD011793. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011793.pub2
4. Zhao D., Wei L., Zhu S., Zhang Z., Liu H., Yang Y. et al. Combined mitral and aortic valve procedure via right mini-thoracotomy versus full median sternotomy: insights from a single-center study of propensity-matched data. *Int. Heart J*. 2019;60(2):336–344. https://doi.org/10.1536/ihj.18-186
5. Nakayama T., Nakamura Y., Kanamori K., Hirano T., Kuroda M., Nishijima S. et al. Early and midterm results of minimally invasive aortic and mitral valve surgery via right mini-thoracotomy. *J. Card. Surg*. 2020;35(1):35–39. https://doi.org/10.1111/jocs.14313
6. Aklog L., Adams D.H., Couper G.S., Gobezie R., Sears S., Cohn L.H. Techniques and results of direct-access minimally invasive mitral valve surgery: a paradigm for the future. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1998;116(5):705–715. https://doi.org/10.1016/S0022-5223(98)00448-6
7. Saunders P.C., Grossi E.A., Sharony R., Schwartz C.F., Ribakove G.H., Culliford A.T. et al. Minimally invasive technology for mitral valve surgery via left thoracotomy: experience with forty cases. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2004;127(4):1026–1031; discussion 1031–1032. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2003.08.053
8. Repossini A., Kotelnikov I.N., Parenzan L., Arena V. Left-side approach to the mitral valve. *J. Heart Valve Dis*. 2001;10(5):591–595. PMID: 12150312.
9. Ward A.F., Grossi E.A., Galloway A.C. Minimally invasive mitral surgery through right mini-thoracotomy under direct vision. *J. Thorac. Dis*. 2013;5(Suppl_6):S673–679. https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.10.09
10. Akowuah E.F., Maier R.H., Hancock H.C., Kharatikoopaei E., Vale L., Fernandez-Garcia C. et al. Minithoracotomy vs conventional sternotomy for mitral valve repair: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;329(22):1957. https://doi.org/10.1001/jama.2023.7800
11. Mariscalco G., Musumeci F. The minithoracotomy approach: a safe and effective alternative for heart valve surgery. *Ann. Thorac. Surg*. 2014;97(1):356–364. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.09.090
12. Musumeci F., Lio A., Bergonzini M., Cammardella A., Nicolò F., Ranocchi F. Minimally invasive triple valve surgery: The Rome approach. [Surgical videos]. *Multimed. Man. Cardiothorac. Surg*. 2018;2018:056. https://doi.org/10.1510/mmcts.2018.056
13. Lamelas J. Minimally invasive concomitant aortic and mitral valve surgery: the “Miami Method.” *Ann. Cardiothorac. Surg*. 2015;4(1):33–37. https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2014.08.17
14. Alkady H., Abouramadan S. A simple approach for minimally invasive combined aortic and mitral valve surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2022;70(2):120–125. https://doi.org/10.1055/s-0041-1740240
15. Lio A., Miceli A., Ferrarini M., Glauber M. Minimally invasive approach for aortic and mitral valve surgery. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg*. 2016;50(6):1204–1205. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw208
16. Hosoba S., Ito T., Orii M. Three-dimensional endoscopic-assisted concomitant mitral and aortic valve surgery. *Ann. Thorac. Surg*. 2022;114(1):e63–e66. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2021.10.026

17. Risteski P., Monsefi N., Miskovic A., Josic T., Bala Sh., Salem R. et al. Triple valve surgery through a less invasive approach: early and mid-term results. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2017;24(5):677–682. https://doi.org/10.1093/icvts/ivw430
18. Murzi M., Glauber M. Central versus femoral cannulation during minimally invasive aortic valve replacement. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2015;4(1):59–61. https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2014.10.06
19. Karimov J.H., Solinas M., Latsuzbaia K., Murzi M., Cerillo A.G., Glauber M. Surgical treatment of double and triple heart valve disease through a limited single-access right minithoracotomy. [Surgical videos]. *Multimed. Man. Cardio-Thorac. Surg.* 2010;2010(0122):004036. https://doi.org/10.1510/mmcts.2009.004036
20. Phan K., Xie A., Di Eusanio M., Yan T.D. A Meta-analysis of minimally invasive versus conventional sternotomy for aortic valve replacement. *Ann. Thorac. Surg.* 2014;98(4):1499–1511. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.05.060

Информация о вкладе авторов

Комаров Р.Н. – концепция и дизайн работы, написание статьи, исправление статьи, утверждение окончательного варианта рукописи.

Ткачёв М.И., Боташев А.А. – концепция и дизайн работы, сбор и анализ данных, написание статьи, исправление статьи, утверждение окончательного варианта рукописи.

Васалатий И.М., Хассан М., Мурадова А.Д., Демченко А.В., Демченко К.И., Панеш Е.Б. – концепция и дизайн работы, написание статьи, утверждение окончательного варианта рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Комаров Роман Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии, Институт профессионального образования, Первый МГМУ им И.М. Сеченова, Москва, Россия, http://orcid.org/0000-0002-3904-6415.

E-mail: rnkomarov@mail.ru.

Ткачёв Максим Игоревич, канд. мед. наук, доцент, кафедра сердечно-сосудистой хирургии, Институт профессионального образования, Первый МГМУ им И.М. Сеченова, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0002-2252-7773.

E-mail: maximtkachev1997@gmail.com.

Боташев Ахмат Алибекович, сердечно-сосудистый хирург, ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия, http://orcid.org/0000-0002-1224-3224.

E-mail: Ahmatbotashev96@gmail.com.

Васалатий Илья Михайлович, аспирант, кафедра сердечно-сосудистой хирургии, Институт профессионального образования, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, http://orcid.org/0000-0001-5830-0127.

E-mail: vasalatii_ilya@mail.ru.

Хассан Мохаммад, студент 6-го курса, лечебный факультет, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, http://orcid.org/0009-0000-9768-1348.

E-mail: mohamad2728@gmail.com.

Мурадова Айшан Джахид кызы, студент 6-го курса, лечебный факультет, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, http://orcid.org/0009-0003-7513-2788.

E-mail: Ajsha.muradova.98@bk.ru.

Демченко Анастасия Витальевна, студент 6-го курса, педиатрический факультет, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, http://orcid.org/0009-0004-5378-9786.

E-mail: demchenko.anastasi@yandex.ru.

Демченко Карина Ивановна, студент 6-го курса, лечебный факультет, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, http://orcid.org/0009-0004-8732-3896.

E-mail: karinna05@yandex.ru.

Панеш Елена Батырбиевна, студент 5-го курса, лечебный факультет, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, http://orcid.org/0009-0002-4132-2113.

E-mail: apanesh96@mail.ru.

✉ **Ткачёв Максим Игоревич**,

e-mail: tkachev.cardiovascular@gmail.com.

Поступила 23.08.2024;
рецензия получена 21.04.2025;
принята к публикации 24.04.2025.

Information on author contributions

Komarov R.N. – work concept and design, article writing, article editing, approving the final version of the article.

Tkachev M.I., Botashev A.A. – work concept and design, data collection and analysis, article writing, article editing, approving the final version of the article.

Vasalatiy I.M., Hassan M., Muradova A.D., Demchenko A.V., Demchenko K.I., Panesh E.B. – work concept and design, article writing, approving the final version of the article.

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

Information about the authors

Roman N. Komarov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Institute of Professional Education of the Sechenov University, Moscow, Russia, http://orcid.org/0000-0002-3904-6415.

E-mail: rnkomarov@mail.ru.

Maksim I. Tkachev, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Cardiovascular Surgery, Institute of Professional Education of the Sechenov University, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-2252-7773.

E-mail: maximtkachev1997@gmail.com.

Ahmat A. Botashev, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia, http://orcid.org/0000-0002-1224-3224.

E-mail: Ahmatbotashev96@gmail.com.

Ilya M. Vasalatii, 6-year-student, Medical Faculty, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, http://orcid.org/0000-0001-5830-0127.

E-mail: vasalatii_ilya@mail.ru.

Mohammad Hassan, 6-year-student, Medical Faculty, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, http://orcid.org/0009-0000-9768-1348.

E-mail: mohamad2728@gmail.com.

Ayshan D. Muradova, 6-year-student, Medical Faculty, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, http://orcid.org/0009-0003-7513-2788.

E-mail: Ajsha.muradova.98@bk.ru.

Anastasia V. Demchenko, 6-year-student, Medical Faculty, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, http://orcid.org/0009-0004-5378-9786.

E-mail: demchenko.anastasi@yandex.ru.

Karina I. Demchenko, 6-year-student, Medical Faculty, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, http://orcid.org/0009-0004-8732-3896.

E-mail: karinna05@yandex.ru.

Elena B. Panesh, 5-year-student, Medical Faculty, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, http://orcid.org/0009-0002-4132-2113.

E-mail: apanesh96@mail.ru.

✉ **Maksim I. Tkachev**, e-mail: tkachev.cardiovascular@gmail.com.

Received 23.08.2024;
review received 21.04.2025;
accepted for publication 24.04.2025.

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-159-167
УДК 616.12-008.64:616.126.52-089.819

Хирургические операции на корне аорты в условиях работающего сердца: описание серии случаев

А.В. Марченко[1], П.А. Мялюк[1], А.А. Петрищев[1], Ф.Б. Самошина[1], А.А. Андрианова[2], В.А. Белов[1]

[1] Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФЦССХ имени С.Г. Суханова Минздрава России), 614013, Российская Федерация, Пермь, ул. Маршала Жукова, 35

[2] Первый Санкт-Петербургский государственный университет имени академика И.П. Павлова (ПСПбГМУ им. И.П. Павлова), 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

Аннотация

Цель: на примере операций, проведенных в клинике с марта по ноябрь 2024 г., описать методику оперативного вмешательства на аорте и аортальном клапане в условиях работающего сердца при постоянной антеградной коронарной перфузии миокарда и / или при комбинации ее с кардиоплегической остановкой сердца; а также оценить эффективность данного способа защиты миокарда и возможности его дальнейшего применения в аортальной хирургии.

Материал и методы. С марта по ноябрь 2024 г. в ФЦССХ имени С.Г. Суханова Минздрава России (г. Пермь), в плановом порядке прооперированы 12 пациентов. Средний возраст пациентов составил 57,75 ± 9,8 лет; мужчин было 10 (83,7%), женщин – 2 (16,3%). Всем им было выполнено протезирование аорты на работающем сердце: супракоронарное протезирование аорты (1 пациент); супракоронарное протезирование аорты и протезирование аортального клапана (1 пациент); супракоронарное протезирование аорты и аортокоронарное шунтирование (АКШ) с использованием радиочастотной аблации (РЧА) (1 пациент); операция Бенталла – Де Боно (1 пациент); операция Дэвида (7 пациентов). Двум пациентам оперативное лечение было проведено из мини-J-стернотомии. Одному пациенту также было выполнено коронарное шунтирование (КШ). Среди пациентов было двое с ранее перенесенными операциями (АКШ и малоинвазивное прямое шунтирование коронарных артерий (MIDCAB)). В исследовании использованы два варианта методики: при первом варианте оперативное вмешательство проходило на работающем сердце с применением постоянной антеградной коронарной перфузии миокарда (8 пациентов); второй вариант заключался в комбинировании кардиоплегической остановки сердца с коронарной перфузией миокарда на работающем сердце (4 пациента).

Результаты. За период исследования ни один пациент не умер. Показатели послеоперационных параметров (кардиомаркеры, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ)) оставались в пределах нормы. Был отмечен ряд осложнений: один случай фибрилляции предсердий, купированный в течение первых суток, один случай трепетания желудочков интраоперационно с восстановлением ритма после дефибрилляции, один случай ревизии средостения с целью гемостаза.

Заключение. Учитывая удовлетворительные интра- и послеоперационные данные хирургического лечения пациентов с патологией аорты на работающем сердце с параллельным искусственным кровообращением, а также отсутствие повышения показателей кардиомаркеров и других критериев повреждения миокарда в периоперационном периоде, мы считаем данную методику применимой в хирургической практике. Дальнейшее развитие и использование в аортальной хирургии методики в условиях работающего сердца с применением постоянной антеградной коронарной перфузии миокарда позволит снизить стрессовую нагрузку на сердце во время операции, минимизировать риски послеоперационных осложнений и ускорить сроки реабилитации пациента.

Ключевые слова:	аортальная хирургия; параллельное искусственное кровообращение; работающее сердце; постоянная антеградная коронарная перфузия.
Финансирование:	дополнительная финансовая поддержка не оказывалась.
Соответствие принципам этики:	пациенты, участвовавшие в данном оригинальном исследовании, подписали добровольное информированное согласие на проведение диагностических и терапевтических мероприятий, публикацию данных.

Самошина Фаина Борисовна, e-mail: samoshina.fb@mail.ru.

Для цитирования: Марченко А.В., Мялюк П.А., Петрищев А.А., Самошина Ф.Б., Андрианова А.А., Белов В.А. Хирургические операции на корне аорты в условиях работающего сердца: описание серии случаев. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(2):159–167. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-159-167

Aortic root surgery in the beating heart: a case series

Andrey V. Marchenko[1], Pavel A. Myalyuk[1], Alexey A. Petrishchev[1], Faina B. Samoshina[1], Anastasia A. Andrianova[2], Vyacheslav A. Belov[1]

[1] Federal Center for Cardiovascular Surgery named after S.G. Sukhanov (S.G. Sukhanov FCCVS), 35, Marshal Zhukov str., Perm, 614013, Russian Federation

[2] The First St. Petersburg State University named after Academician I.P. Pavlov (I.P. Pavlov PSPbSMU), 6-8, Lva Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

Abstract

Aim: To describe the technique of surgical intervention on the aorta and aortic valve under working heart conditions with constant antegrade coronary myocardial perfusion and / or in combination with cardioplegic cardiac arrest; and also to assess the effectiveness of this method of myocardial protection and the possibility of its further use in aortic surgery.

Materials and methods: From March to November 2024, 12 patients underwent planned surgery at the S.G. Sukhanov Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia (Perm). The average age was 57.75±9.8 years – 10 men (83.7%), 2 women (16.3%). All of them underwent off-pump aortic replacement: supracoronary aortic replacement (1 patient); supracoronary aortic replacement and aortic valve replacement (1 patient); supracoronary aortic replacement and coronary artery bypass grafting (CABG) using radiofrequency ablation (RFA) (1 patient); Bentall-De Bono procedure (1 patient); David procedure (7 patients). Two patients underwent surgical treatment through mini-J-sternotomy. One patient also underwent CABG. Among the patients, there were two with previous surgeries (CABG and MIDCAB). Two techniques were used: the first variant – full surgical intervention was performed on a beating heart using continuous antegrade coronary myocardial perfusion in 8 patients; the second variant – a combination of cardioplegic cardiac arrest with coronary myocardial perfusion on a beating heart – 4 patients.

During the study period, no patient died. Postoperative parameters (cardiac markers, electrocardiography (ECG), echocardiography) remained within normal limits. A number of complications were noted: one case of atrial fibrillation, terminated within the first day, one case of ventricular flutter intraoperatively with rhythm restoration after defibrillation, one case of mediastinal revision for hemostasis

Results. During the study period, no patient died. Postoperative parameters (cardiac markers, ECG, echocardiography (EchoCG)) remained normal. The following complications were noted: 1 case of atrial fibrillation, terminated within the first day, 1 case of ventricular fibrillation intraoperatively with rhythm restoration after defibrillation, 1 case of mediastinal revision for hemostasis.

Conclusion. Considering satisfactory intra- and postoperative data of surgical treatment of patients with aortic pathology on a beating heart with parallel cardiopulmonary bypass, as well as the absence of an increase in cardiac markers of myocardial damage in the perioperative period, we consider this technique applicable in surgical practice. Further development and use of the technique in aortic surgery on a beating heart using continuous antegrade coronary myocardial perfusion will reduce the myocardial stress during surgery, minimize the risks of postoperative complications and accelerate the patient's rehabilitation.

Keywords: aortic surgery; parallel cardiopulmonary bypass; beating heart; continuous antegrade coronary perfusion.

Funding: the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.

Compliance with ethical standards: all patients signed a voluntary informed consent for diagnostic and therapeutic measures, publication of data in the medical journals.

For citation: Marchenko A.V., Myalyuk P.A., Petrishchev A.A., Samoshina F.B., Andrianova A.A., Belov V.A. Aortic root surgery in the beating heart: a case series. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(2):159–167. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-159-167

Введение

Аневризма аорты подразумевает под собой расширение любой части аорты, в том числе ее восходящего отдела, из-за постоянного давления крови на ослабленную и уязвимую стенку сосуда, так как в последней развиваются дегенеративные изменения медиального слоя стенки. На данный момент хирургическая коррекция аневризмы грудной аорты, включая ее восходящую часть, является единственным эффективным способом профилактики острого аортального синдрома. Помимо этого актуален вопрос о консервативной коррекции процессов внутри стенки сосуда, направленной на предотвращение развития данного заболевания [1].

Хирургическое лечение аорты требует тщательной предоперационной подготовки, кропотливой работы хирурга интраоперационно и слаженного наблюдения за пациентом реаниматологами в послеоперационном периоде. Количество операций на аорте в мире с каждым годом имеет тенденцию к увеличению. Несмотря на то, что технологическое обеспечение при операциях на аорте постоянно совершенствуется, хирурги часто встречаются с различными осложнениями во время операций на корне и восходящей аорте в связи с длительной остановкой кровообращения и продолжительным искусственным кровообращением.

Одной из причин высокого процента послеоперационных осложнений в аортальной хирургии является ишемическое повреждение миокарда при длительной кардиоплегической остановке миокарда. Даже современные вариации кардиоплегических растворов не обеспечивают стопроцентной защиты миокарда. Ишемические повреждения возникают во время длительной остановки коронарного кровообращения и усиливаются после возобновления коронарной реперфузии [2]. При кардиоплегической остановке сердца – ишемии миокарда – в первую фазу («ожидание») происходит угнетение дыхательной цепи в митохондриях в кардиомиоцитах. Используя накопленный кислород, миокард еще может функционировать без повреждений. При истощении кислородного резерва наступает вторая фаза («выживание») – переключение аэробного механизма на анаэробный.

Анаэробный обмен восполняет лишь одну треть необходимой миокарду энергии, а недоокисленные продукты метаболизма изменяют кислотно-щелочную среду, вызывая клеточный ацидоз. Прекращается выработка энергии, развивается дефицит аденозинтрифосфата, изменяется проницаемость мембран для ионов кальция, натрия, водорода. В эту фазу миокард уже претерпевает ишемические изменения в виде снижения сократительной функции, но эти изменения являются обратимыми. В третьей фазе («повреждение и восстановление»), начинающейся через 10–20 мин кардиоплегической остановки, накопление и избыток кальция в клетках провоцируют гибель кардиомиоцитов и развитие участков некроза миокарда. На этапе обратимых повреждений менее выраженными осложнениями являются временное снижение фракции выброса левого желудочка и развитие аритмий. Более критичным является так называемое «каменное сердце», которое может развиться в связи с накоплением в кардиомиоцитах кальция и уменьшением способности к расслаблению [2]. Кроме этого, длительное искусственное кровообращение часто приводит к продленной искусственной вентиляции легких в отделении реанимации, что в свою очередь вызывает респираторные осложнения. До сих пор не существует достоверно эффективных интраоперационных методик защиты легких при кардиохирургических операциях [4].

Еще одна распространенная причина осложнений – это неконтролируемое кровотечение, связанное с длительно функционирующим искусственным кровообращением, гипотермическим циркуляторным арестом, сложным комбинированным оперативным вмешательством. Даже при правильно выполненной технике оперативного вмешательства и использовании всего допустимого резерва медикаментозной терапии кровотечение у таких пациентов часто бывает трудно остановить в течение длительного и тщательного гемостаза [5].

Частота послеоперационных осложнений и относительно высокая летальность при открытой аортальной хирургии с кардиоплегической остановкой сердца вынуждают сердечно-сосудистых хирургов искать альтернативные варианты для снижения «стресса» сердца во время оперативного вмешательства, сокращения времени искусственного кровообращения и времени операции, снижения объема кровопотери и уменьшения рисков развития ишемических повреждений.

Цель исследования: приобретение опыта аортальной хирургии на работающем сердце, анализ результатов и эффективности оперативного вмешательства без кардиоплегической остановки или ее минимализации.

Материал и методы

За период с марта по ноябрь 2024 г. в нашем центре были прооперированы 12 пациентов с патологией аорты, которым было выполнено протезирование аорты и аортального клапана на работающем сердце с параллельным искусственным кровообращением с применением тепловой кровяной антеградной перфузии миокарда. Всем пациентам, включенным в исследование, было проведено плановое протезирование восходящего отдела аорты с различными вариантами реконструкции корня аорты и сочетанными операциями на сердце. Средний возраст пациентов, среди которых было 10 мужчин (83,7%) и 2 женщины (16,3%), составил 57,75 ± 9,8 лет. Были проведены следующие виды операций: супракоронарное протезирование аорты (1 пациент), супракоронарное протезирование аорты и протезирование аортального клапана (1 пациент), супракоронарное протезирование аорты и аортокоронарное шунтирование (АКШ) с использованием радиочастотной аблации (РЧА) (1 пациент), операция Бенталла – Де Боно (1 пациент), операция Дэвида (7 пациентов, включая одного пациента с имплантацией гомографта), таблица 1.

Двум пациентам оперативное лечение проводилось из мини-J-стернотомии. Одному пациенту также выполнялось коронарное шунтирование (КШ). Среди пациентов было двое с ранее перенесенными операциями (АКШ и малоинвазивное прямое шунтирование коронарных артерий (MIDCAB)). В исследовании использованы два варианта методики: при первом варианте оперативное вмешательство проходило на работающем сердце с применением постоянной антеградной коронарной перфузией миокарда (8 пациентов); второй вариант заключался в комбинировании кардиоплегической остановки сердца с коронарной перфузией миокарда на работающем сердце (4 пациента).

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), у всех пациентов отмечалась удовлетворительная функция миокарда

Таблица 1. Оперативные вмешательства на аорте на работающем сердце

Table 1. Surgical interventions on the aorta on a beating heart

Название операции	Количество пациентов
Операция Дэвида (в т. ч. гомографт)	7
Операция Дэвида + КШ	1
Операция Бенталла Де Боно	1
Супракоронарное протезирование + протезирование аортального клапана	1
Супракоронарное протезирование + КШ + РЧА	1
Супракоронарное протезирование	1
Всего	12

Примечание: КШ – коронарное шунтирование.

левого желудочка, у 3 пациентов выраженная регургитация на аортальном клапане, у 2 пациентов выраженный стеноз аортального клапана (табл. 2).

Методика операции

Всем пациентам доступ был осуществлен через срединную стернотомию, 10 пациентам выполнена полная стернотомия, 2 пациентам J-стернотомия по 4-е межреберье. Подключение аппарата искусственного кровообращения: канюляция аорты для артериальной перфузии производилась в дугу на уровне брахиоцефального ствола, венозная двухпросветная канюля устанавливалась в правое предсердие. Дополнительная артериальная линия для тепловой антеградной артериальной перфузии миокарда монтировалась через дополнительный ролик аппарата искусственного кровообращения. К этой линии присоединялась разводка из четырех гибких канюль для антеградной артериальной перфузии через устья коронарных артерий. После начала нормотермического искусственного кровообращения производилось выделение восходящей аорты и корня аорты. Затем выделялись устья левой и правой коронарной артерии. Устья «обходили» силиконовыми держалками, после чего их брали на турникеты (рис. 1).

После выделения корня и устьев коронарных артерий накладывали зажим на аорту, выполнялась аортотомия. Затем в устья левой и правой коронарной артерии устанавливались гибкие канюли, затягивались турникетами с силиконовыми держалками, после чего начиналась артериальная коронарная перфузия (поток 300 мл/мин, среднее давление перфузии – 80 мм рт. ст.) (рис. 2).

Следующим этапом выполнялась мобилизация аорты, выкраивание «кнопок» устьев левой и правой коронарных артерий. Проводилось протезирование корня аорты по различным методикам: имплантация клапансодержащего кондуита по методике Бенталла Де Боно, реимплантация аортального клапана в сосудистый протез по методике Дэвида, одному пациенту была выполнена имплантация аортального гомографта. После реконструкции корня аорты осуществлялась реимплантация устьев коронарных артерий. Для удобства вначале выполнялась задняя губа анастомоза левой коронарной артерии в протез или гомографт обвивным швом монофиламентной нитью 6-0 (рис. 3а). Затем проводилась переканюляция левой коронарной артерии другим гибким катетером, который заранее был пропущен внутри сосудистого протеза или гомографта. После этого заканчивалась передняя губа анастомоза левой коронарной артерии (рис. 3б).

В той же последовательности проводилась реимплантация правой коронарной артерии. Таким образом, два катетера для коронарной перфузии левой и правой коронарной артерии проходили внутри сосудистого протеза или гомографта (рис. 4). Завершительным этапом выполнялся анастомоз сосудистого протеза с аортой с последующей профилактикой воздушной эмболии, удалением гибких катетеров, снятием зажима с аорты.

При повторных операциях или при выраженном кальцинозе корня и устьев коронарных артерий могут возникнуть сложности при выделении устьев коронарных артерий. В таких ситуациях мы применяем комбинированную методику плегии-перфузии миокарда. Если при выделении коронарных артерий существует риск повредить сами артерии, то первым этапом выполняется обычная тепловая кровяная антеградная селективная кардиоплегия. На остановленном сердце выделяются устья коронарных артерий, которые обходятся силиконовыми держалками на турникетах. После этого по описанной выше методике в устья коронарных артерий устанавливаются гибкие канюли, начинается антеградная кровяная перфузия миокарда (поток 300 мл/мин, среднее давление перфузии 80 мм рт. ст.). Восстановление сердечной деятельности происходит обычно на 2-й мин, показатели электрокардиографии (ЭКГ) возвращаются к исходным к 5-й мин. Данная методика позволяет минимизировать длительность кардиоплегического ареста и одновременно уменьшать риски при выделении устьев коронарных артерий у таких пациентов.

У пациентов с сочетанным АКШ перфузия выполнялась по представленной выше методике в устья коронарных артерий, а после наложения дистальных анастомозов венозных графтов дополнительно через венозные графты.

На всех этапах операции проводился постоянный мониторинг элевации и депрессии сегмента ST,согласно данным ЭКГ. Контроль маркеров повреждения миокарда осуществлялся до и после основного этапа операции. Всем пациентам была выполнена чреспищеводная ЭхоКГ до и после операции с контролем сократимости миокарда желудочков и аортальной регургитации.

Результаты

Среди 12 пациентов интраоперационно и в ближайший послеоперационный период ни один пациент не умер. Отсутствовали такие осложнения, как развитие острой сердечной и почечной недостаточности, острой недостаточности мозгового кровообращения и полиорганной недостаточности.

Интраоперационно у одного пациента с постоянной коронарной антеградной перфузией миокарда развилась фибрилляция предсердий, которую удалось купировать медикаментозной кардиоверсией амиодароном в первые сутки после оперативного вмешательства.

У второго пациента, прооперированного по комбинированной методике, на операционном столе в момент смены кардиоплегической остановки сердца на переканюляцию коронарных артерий интракоронарными канюлями для постоянной антеградной коронарной перфузии началась фибрилляция желудочков. После однократной дефибрилляции сердечный ритм восстановился. Мы связываем возникновение нарушения ритма

Таблица 2. Клинические и эхокардиографические показатели пациентов
Table 2. Clinical and echocardiographic parameters of patients

Вид операции	Возраст, лет	Пол	КДО, мл	ФВ, %	Аорта max, мм	Аортальная регургитация, ст.	Пиковый градиент на аортальном клапане	Толщина МЖП
Супракоронарное протезирование	66	ж	160	46	54	1 (10%)	11	14
Операция Бенталла Де Боно	65	м	325	48	62	3 (50%)	31	25
Операция Дэвида	49	м	178	44	57	2 (17%)	7	15
Операция Дэвида + пластика аортального клапана	59	м	130	56	53	3 (50%)	8	19
Супракоронарное протезирование + протезирование аортального клапана	57	м	82	57	48	1 (9%)	70	19
Операция Дэвида + пластика аортального клапана	33	м	127	56	64	2 (20%)	8	13
Имплантация гомографта	63	ж	103	59	47	1 (9%)	80	14
Супракоронарное протезирование + АКШ + РЧА	66	м	230	35	49	1 (18%)	8	16
Операция Дэвида	64	м	124	56	55	1 (5%)	9	14
Операция Дэвида + пластика аортального клапана	54	м	110	70	54	3 (38%)	4	9
Операция Дэвида	57	м	150	62	53	1 (15%)	5	15
Операция Дэвида + АКШ	51	м	170	58	68	2 (30%)	7	18

Примечание: КДО – конечный диастолический объем, ФВ – фракция выброса, МЖП – межжелудочковая перегородка.

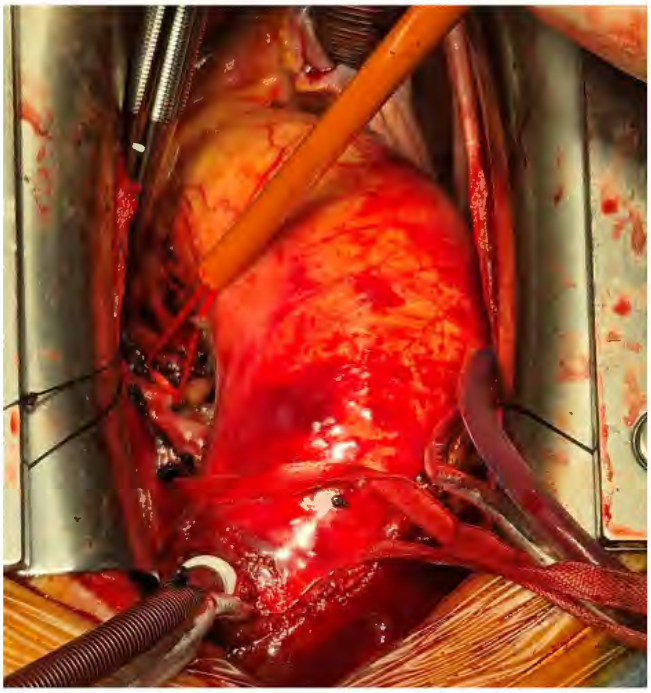


Рисунок 1. Мобилизация устьев коронарных артерий
Figure 1. Mobilization of the coronary artery ostium

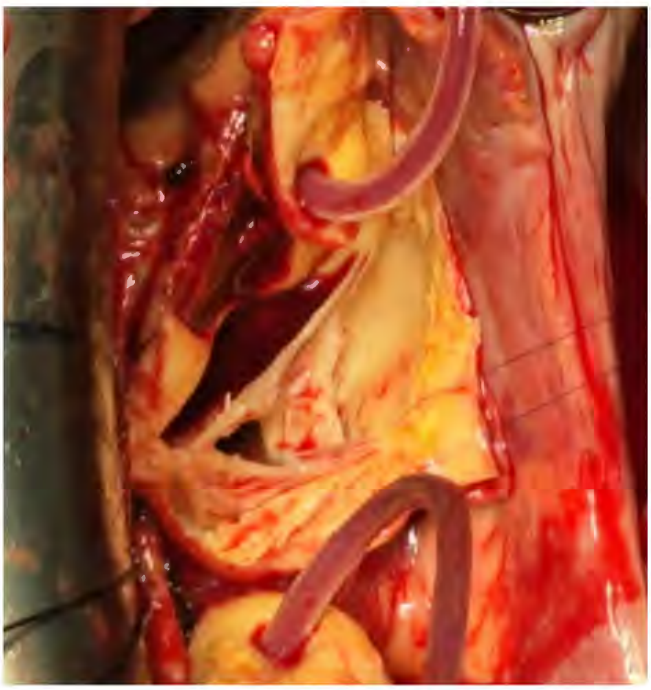


Рисунок 2. Антеградная коронарная перфузия в устья коронарных артерий
Figure 2. Antegrade coronary perfusion into the coronary artery ostium

в виде фибрилляции желудочков с возможным противопоказанием к данной методике: малый диаметр и / или атипичная анатомия устьев коронарных артерий не позволяют надежно установить интракоронарные канюли для подачи коронарной перфузии. В связи с этим при выполнении мультиспиральной компьютерной томографии грудной аорты и сердца мы добавили в протокол исследования показатель, который даст возможность отбирать для данной методики подходящих пациентов, учитывая диаметр и анатомический ход устьев коронарных артерий.

Еще одно осложнение возникло у пациента, не принимавшего ранее антикоагулянтную и антиагрегантную терапию: интраоперационно отмечалось длительное диффузное кровотечение. После тщательного гемостаза, гемотрансфузий и возврата кровопотери через аппарат CellSever кровотечение не прекратилось. Было принято решение выполнить тампонирование операционной раны и временное закрытие грудной клетки с последующим переводом в отделение реанимации. После обильного кровотечения по дренажам пациент взят в операционную на ревизию. Повторно проведен тщательный гемостаз с по-

 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-159-167

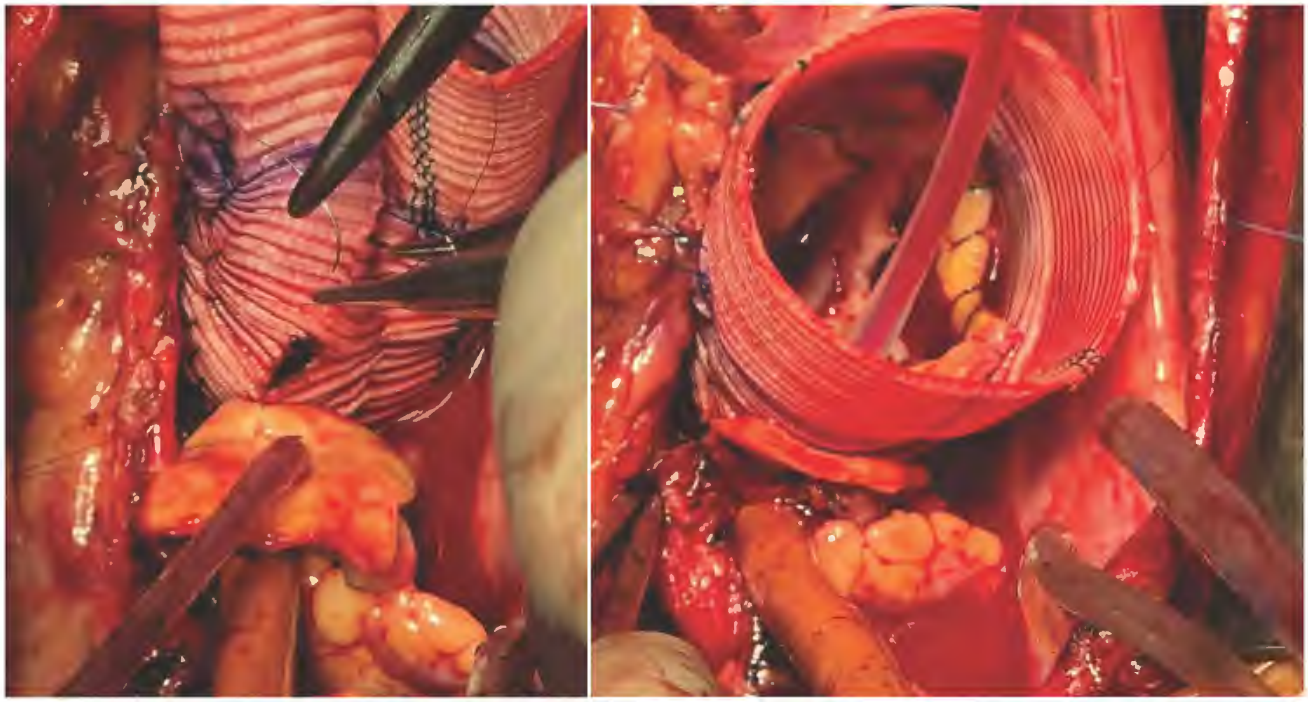


Рисунок 3. Реимплантация коронарных артерий: а – начало анастомоза с задней губы; б – завершение анастомоза швом на передней губе
Figure 3. Reimplantation of coronary arteries: a – beginning of the anastomosis from the posterior lip; б – ending of the anastomosis with a suture on the anterior lip

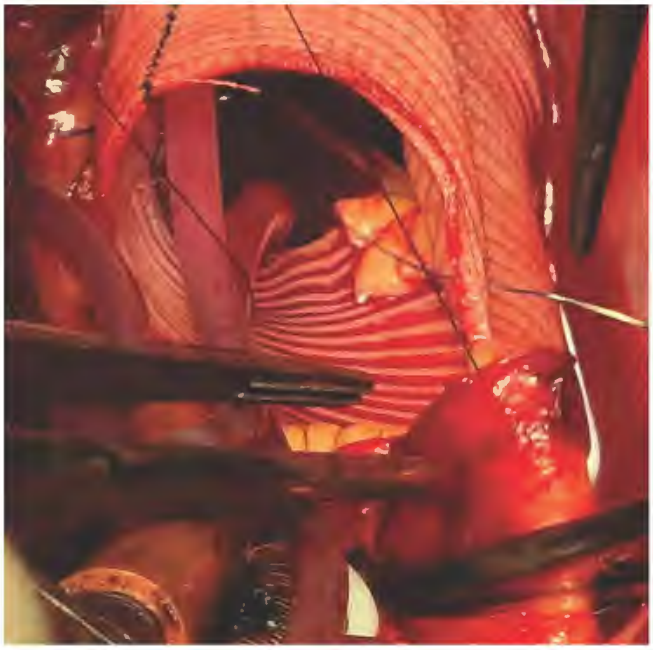


Рисунок 4. Катетеры для коронарной перфузии левой и правой коронарной артерии проходят внутри сосудистого протеза
Figure 4. Catheters for coronary perfusion of the left and right coronary arteries pass inside the vascular prosthesis

ложительным эффектом. Объем кровопотери восполнен, пациент стабилизирован.

В послеоперационном периоде, согласно лабораторным (кардиомаркеры) и инструментальным данным (ЭКГ, ЭхоКГ), результаты были удовлетворительными.

Обсуждение

Такие оперативные вмешательства на работающем сердце, как АКШ и протезирование клапанов, уже себя зарекомендовали. Интраоперационные и послеоперационные данные свидетельствуют о меньшей степени повреждения миокарда, чем при кардиоплегической остановке [6–8].

Это подтверждается результатами, полученными в 2008 и 2010 гг. при сравнении классической методики протезирования клапанов в условиях кардиоплегической остановки сердца и методики с применением постоянной коронарной ретроградной перфузии миокарда.

Преимуществами постоянной коронарной ретроградной перфузии миокарда авторы считают сокращение длительности зажима, искусственного кровообращения, общей продолжительности операции, устранение ишемии миокарда, снижение вероятности осложнений в виде нарушений ритма сердца, острой сердечной и полиорганной недостаточности, послеоперационных кровотечений, проблем в системе свертывания крови, а также уменьшение процента послеоперационной летальности [2, 9].

В исследовании T.A. Salerno, проведенном в 2007 г., 346 пациентов с различными сердечными патологиями перенесли сердечно-сосудистые операции, включая процедуры на корне аорты, аортальном клапане и митральном клапане на работающем сердце с одновременной антеградной / ретроградной перфузией теплой крови. Основная идея методики заключалась в непрерывной перфузии коронарных артерий и коронарного синуса. Операции, как правило, проводили при системной температуре от 34 до 35 °C. Восходящая аорта была канюлирована с использованием артериальной канюли с боковым портом, которая использовалась для антеградной непрерывной нормотермической перфузии крови. Перед

началом искусственного кровообращения в коронарный синус была установлена канюля. Когда аорта была пережата, начиналась перфузия коронарного синуса. После аортотомии два катетера (из бокового порта артериальной канюли) были введены в коронарные устья и использовались для перфузии левой и правой коронарных систем. Левая и правая коронарные канюли были пришиты к стенке аорты вдали от устья коронарных артерий.

Отмечен очень важный момент ретроградная перфузия хорошо переносится только в течение короткого периода и не рекомендуется для полной реконструкции аорты, так как сама по себе она не может обеспечить полную физиологическую защиту миокарда от ишемического повреждения. Несмотря на хорошие результаты, остался не ясным вопрос: нужна ли ретроградная перфузия для достижения оптимальной консервации в бьющемся пустом нормотермическом сердце, поскольку факторы, регулирующие метаболизм миокарда в этих условиях, сложны и трудно поддаются клиническому исследованию. Авторы подчеркивают, что эта методика осуществима как экспериментально, так и клинически, она безопасна, а также интраоперационно облегчает работу хирургов, так как позволяет адекватно оценить патологию аорты и аортального клапана. В своей практике они отказались от кардиоплегической остановки кровообращения во время плановых операций на клапанах и аорте [10].

В своей работе A. Mo (2010) описывает оперативное лечение разрывов синуса Вальсальвы при работающем сердце и преимущества данной методики, позволяющей оценивать функцию аорты и аортального клапана в условиях, близких к физиологическим.

В зависимости от диаметра фистулы и наличия или отсутствия аортальной регургитации применяли либо антеградную, либо ретроградную перфузию: при диаметре фистулы менее 1 см и без аортальной регургитации перфузию осуществляли антеградно через аортальную канюлю; при диаметре более 1 см с аортальной регургитацией использовали ретроградную перфузию [11].

В 1994 г. G.D. Buckberg и соавт. опубликовали результаты клинического исследования одновременной кровяной кардиоплегии антеградно через коронарные артерии и ретроградно через коронарный синус. Это исследование показало эффективность данного метода защиты миокарда у больных с кардиогенным шоком и больных с повторными операциями [12, 13].

Одним из первых хирургов, предложивших в 1989 г. клапаносохраняющую операцию, был T.E. David. При классической операции Дэвида выделяют корень и восходящую аорту, иссекают аортальные синусы, которые соединены с аортальным кольцом. Далее выделяют обе коронарные артерии. После реимплантации аортального клапана в сосудистый протез реконструируют аортальные синусы и реимплантируют коронарные артерии. По показателям долгосрочной выживаемости, снижения необходимости в реоперации и послеоперационных осложнений операция Дэвида оказалась эффективной. Сохранение физиологической структуры аортально-клапанного аппарата, фиксация оснований створок клапана и корня аорты приводят к снижению риска рецидива аортальной недостаточности, что делает эту методику более приоритетной в сравнении с прочими клапаносохраняющими операциями [14–17].

В своем докладе В.Е. Успенский рассказывал про семилетнее исследование, в которое были включены 47 пациентов, прооперированных по поводу патологии аорты. Всем пациентам было выполнено оперативное вмешательство в объеме операции Дэвида. По результатам проведенного исследования сделан вывод: протезирование восходящего отдела аорты с реимплантацией аортального клапана (операция Дэвида) является эффективным и безопасным методом хирургического лечения аневризмы восходящей аорты, сочетающейся с аортальной недостаточностью и неизмененными створками аортального клапана. Но это не значит, что полностью отсутствуют осложнения. В отдаленном послеоперационном периоде летальность составила 0%, в то время как в раннем – 2,1% (причиной смерти пациента стало острое нарушение мозгового кровообращения). Среди нелетальных послеоперационных осложнений были нарушения ритма сердца с последующей имплантацией постоянного электрокардиостимулятора, развитие острой сердечной недостаточности. Послеоперационное прогрессирование аортальной недостаточности до 3-й степени у 6,4% пациентов привело к реоперации – протезированию аортального клапана, два других пациента с аортальной недостаточностью 3-й степени оставлены под наблюдение[1].

В исследовании, проведенном в Н. Новгороде, приняли участие 81 пациент с клапанными пороками сердца. Все больные были разделены на 4 группы: в трех группах применялись различные методики фармакохолодовой кардиоплегии, в одной группе – постоянная ретроградная коронарная перфузия. В 1-й группе защита миокарда осуществлялась двумя кардиоплегическими растворами: первый с содержанием калия 25–30 ммоль/л для остановки сердца, второй с содержанием калия 5 ммоль/л для повторной плегии через каждые 20–25 мин. Помимо плегии наружно охлаждалось сердце ледяной крошкой до 10–15 °С. Во 2-й группе пациентам выполнена кардиоплегия раствором «Консол» с температурой 4–6 °С, объемом 600–800 мл и одновременным внутриперикардиальным охлаждением сердца, далее объемом 200–400 мл каждые 20–30 мин для поддержания остановки и защиты миокарда. В 3-й группе пациентов в качестве кардиоплегического раствора вводили «Кустодиол» с температурой 4–6 °С, объемом 1000–2000 мл (в зависимости от массы миокарда и длительности пережатия аорты) с одновременным внутриперикардиальным охлаждением однократно. В 4-й группе средством защиты миокарда стала постоянная ретроградная коронарная перфузия миокарда на работающем сердце. Методика включала в себя искусственное кровообращение с ультрафильтрацией в нормотермическом режиме. После пережатия аорты перфузия сокращающегося миокарда осуществлялась оксигенированной кровью ретроградно через коронарный синус. Помимо этого выполнялась стабилизация миокарда лидокаином до и после искусственного кровообращения.

Исследование крови, подающейся для постоянной ретроградной коронарной перфузии, и крови, оттекаю-

[1] Успенский В.Е., Гордеев М.Л., Иртюга О.Б., Сухова И.В., Яхно О.Ю., Амосов Д.Д. и др. XIX Ежегодная сессия Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых. Семилетние результаты операций Дэвида: опыт одного центра. Дата доклада: 19.05.2015. URL: https://racvs.ru/events/xix_ezhegodnaya_sessiya_nauchnogo_tsentra_serdechnososudistoy_khirurgii_im_an_bakuleva_s_vserossiysk/

щей из сердца, показало, что перед началом перфузии и перед ее завершением не было существенной разницы по транспорту кислорода, потреблению кислорода миокардом и коэффициенту тканевой экстракции, что говорит о благоприятном кислородном балансе и отсутствии метаболических нарушений. Показатели кардиомаркеров были в среднем в 5 раз ниже, чем в группах с кардиоплегической остановкой. Продолжительность оперативного лечения и искусственного кровообращения сократилась на 20%, так как не было необходимости охлаждать сердце до основного этапа и согревать после него. Восстановление ритма проходило не с асистолии, как в группах с кардиоплегической остановкой, а с брадикардии до исходного уровня частоты сердечных сокращений, что является наиболее благоприятным типом восстановления сердечной деятельности. Авторы отмечают, что данная техника дает хорошие результаты у пациентов с низкой сократительной функцией левого желудочка, снижается частота развития острой сердечной недостаточности и госпитальной летальности [2].

Заключение

Несмотря на развитие современных методов защиты миокарда и различных видов кардиоплегии, не решены проблемы с повреждением миокарда, особенно при длительных остановках сердца во время операций на грудной аорте.

Отсутствие или минимальная продолжительность кардиоплегической остановки кровообращения и физиологически постоянно работающее сердце способствовали снижению повреждающих факторов и их дальнейших осложнений. Во время проведения операции и сразу после нее у пациентов не было выявлено изменений по ЭКГ (элевации или депрессии сегмента ST), контроль тропонинов интра- и послеоперационно не выявил увеличения их значений. Контроль ЭхоКГ после перевода из операционной в реанимацию показал, что у всех пациентов в группе фракция выброса левого желудочка не снижалась, а нарушения локальной сократимости, аортальная регургитация отсутствовали. Всех пациентов экстубировали в первые сутки в среднем через 3–6 ч после операции. Пациенты переведены из отделения реанимации в стабильном состоянии на следующее утро, начата плановая ранняя активизация. Мы отметили, что у большинства пациентов данной группы сокращен срок послеоперационного госпитального периода. Пациенты выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии с улучшением на амбулаторное долечивание.

Таким образом, представленные в нашей статье 12 случаев оперативного вмешательства на аорте и аортальном клапане в условиях работающего сердца позволяют говорить о положительном опыте выполнения операции по методике постоянной антеградной коронарной перфузии миокарда и / или при комбинации ее с кардиоплегической остановкой сердца.

Предложенная методика реконструкции корня аорты на работающем сердце безопасна и эффективна. Несмотря на это, требуется усовершенствование и увеличение количества операций для дальнейшего сравнительного анализа результатов аортальной хирургии в условиях кардиоплегии и коронарной перфузии.

Литература / References

1. Саушкин В.В., Варламова Ю.В., Платонов А.С., Панфилов Д.С., Степанов И.В., Козлов Б.Н. и др. Взаимосвязь гистоморфологических характеристик стенки аневризмы восходящего отдела аорты с ее биомеханическими свойствами. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(3):96–104. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-676
Saushkin V.V., Varlamova Yu.V., Platonov A.S., Panfilov D.S., Stepanov I.V., Kozlov B.N., Sazonova S.I. Relationship between histomorphology and biomechanical properties of the ascending aortic wall in the aneurysm zone. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(3):96–104. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-676
2. Пичугин В.В., Медведев А.П., Гамзаев А.Б., Чигинев В.А., Добротин С.С., Бодашков М.В., Мельников Н.Ю. Операции протезирования клапанов в условиях «бьющегося сердца» как альтернатива применению кардиоплегии у больных с низким миокардиальным резервом. *Медицинский альманах*. 2008;спецвыпуск:136–141. EDN: JTXQNJ
Pichugin V.V., Medvedev A.P., Gamzaev A.B., Chiginev V.A., Dobrotin S.S., Bodashkov M.V., Melnikov N.Yu. Valve replacement surgery in conditions of a “beating heart” as an alternative to the use of cardioplegia in patients with low myocardial reserve. *Medical almanac*. 2008;special issue:136–141. (In Russ.). EDN: JTXQNJ
3. Горбачев В.И., Надирадзе З.З., Михайлов А.В. Механизмы повреждения миокарда при операциях на открытом сердце и методы защиты. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2006;5(51):56–62. EDN: KZEXNJ
4. Gorbachev V.I., Nadiradze Z.Z., Mikhailov A.V. Mechanisms of myocardial injury at open heart surgeries and methods of protection. *Acta Biomedica Scientifica*. 2006;5(51):56–62. (In Russ.). EDN: KZEXNJ
5. Луговская Н.М., Панфилов Д.С., Максимов А.И., Пономаренко И.В., Свирко Ю.С., Подоксенов Ю.К. и др. Комплексная защита легких в период циркуляторного ареста при операциях на дуге аорты. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(1):108–116. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-1-108-116
Lugovskaya N.M., Panfilov D.S., Maksimov A.I., Ponomarenko I.V., Svirko J.S., Podoksenov Yu.K. et al. Comprehensive lung protection during circulatory arrest in aortic arch surgery. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(1):108–116. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-1-108-116
6. Салагаев Г.И., Лысенко А.В., Леднев П.В., Белов Ю.В. Методы контроля кровотечения в реконструктивной хирургии корня аорты. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021;(11):83–87. https://doi.org/10.17116/hirurgia202111183
Salagaev G.I., Lysenko A.V., Lednev P.V., Belov Yu.V. Hemostatic measures in reconstructive aortic root surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2021;(11):83 87. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/hirurgia202111183
7. Cicekcioglu F., Parlar A.I., Altinay L., Hijazi A., Irdem A.K., Katircioglu S.F. Beating heart mitral valve replacement in a patient with a previous Bentall operation. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2008;56:226–228. https://doi.org/10.1007/s11748-007-0225-4
8. Скопин И.И., Исмагилова С.А. Одномоментная пластика митрального и трикуспидального клапанов на работающем сердце через правостороннюю переднебоковую торакотомию после ранее выполненного вмешательства на сердце. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2015;19(1):101–103. https://doi.org/10.21688/1681-3472-2015-1-101-103
Skopin I.I., Ismagilova S.A. Simultaneous mitral/tricuspid valvular plasty on a beating heart through right-sided anterolateral thoracotomy following earlier cardiac interventions. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya*. 2015;19(1):101–103 (In Russ). https://doi.org/10.21688/1681-3472-2015-1-101-103
9. Скопин И.И., Вавилов А.В., Мерзляков В.Ю., Латышев М.С., Абаджян М.Ф., Сливнева И.В. Протезирование митрального клапана на работающем сердце в сочетании с минимально инвазивной реваскуляризацией миокарда у пациентов острой ишемической митральной недостаточностью II типа. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(1):60–63. https://doi.org/10.17116/kardio20191201160
Skopin I.I., Vavilov A.V., Merzlyakov V.Y., Latyshev M.S., Abadzhyan M.F., Slivneva I.V. Beating heart mitral valve replacement combined with minimally invasive myocardial revascularization in patient with acute ischemic mitral insufficiency type II. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2019;12(1):60–63. (In Russ). https://doi.org/10.17116/kardio20191201160

10. Babaroglu S., Yay K., Parlar A.I., Ates C., Mungan U., Cicekcioglu F. et al. Beating heart versus conventional mitral valve surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg*. 2011;12(3):441–447. https://doi.org/10.1510/icvts.2010.255240
11. Salerno T.A., Panos A.L., Tian G., Deslauriers R., Calcaterra D., Ricci M. Surgery for cardiac valves and aortic root without cardioplegic arrest ("beating heart"): experience with a new method of myocardial perfusion. *J. Card. Surg*. 2007;22(6):459–464. https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2007.00448.x
12. Mo A., Lin H. Surgical correction of ruptured aneurysms of the sinus of Valsalva using on-pump beating-heart technique. *J. Cardiothorac. Surg.* 2010;5(1):37. https://doi.org/10.1186/1749-8090-5-37
13. Ihnken K., Morita K., Buckberg G.D., Aharon A., Laks H., Beyersdorf F. et al. Simultaneous arterial and coronary sinus cardioplegic perfusion: an experimental and clinical study. *Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1994;42(3):141–147. https://doi.org/10.1055/s-2007-1016476
14. Ihnken K., Morita K., Buckberg G.D., Aharon A., Laks H., Panos A.L. et al. The safety of simultaneous arterial and coronary sinus perfusion: experimental background and initial clinical results. *J. Card. Surg*. 1994;9(1):15–25. https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.1994.tb00819.x
15. David T.E., Feindel C.M. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1992;103(4):617–622. https://doi.org/10.1016/s0022-5223(19)34942-6
16. David T.E. Remodeling the aortic root and preservation of the native aortic valve. *Operative Techniques in Cardiac and Thoracic Surgery.* 1996;1(1):44–56. https://doi.org/10.1016/s1085-5637(07)70080-3
17. David T.E., Ivanov J., Armstrong S., Feindel C.M., Webb G.D. Aortic valve-sparing operations in patients with aneurysms of the aortic root or ascending aorta. *Ann. Thorac. Surg*. 2002;74(5):1758–1761. https://doi.org/10.1016/s0003-4975(02)04135-8
18. Комаров Р.Н., Катков А.И., Пузенко Д.В., Одинокова С.Н., Николенко В.Н. Хирургия корня аорты и аортального клапана: история и современность. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2019;23(4):9–25. http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2019-4-9-25
Komarov R.N., Katkov A.I., Puzenko D.V., Odinikova S.N., Nikolenko V.N. Surgery of the aortic root and aortic valve: history and modernity. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya*. 2019;23(4):9–25. (In Russ.). http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2019-4-9-25

Информация о вкладе авторов

Марченко А.В. – разработка дизайна исследования, утверждение рукописи для публикации, проверка критически важного содержания.

Мялюк П.А. – отбор, обследование и лечение пациентов, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных и программное обеспечение, утверждение рукописи для публикации.

Петрищев А.А. – отбор, обследование и лечение пациентов.

Самошина Ф.Б. – сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных и программное обеспечение, написание текста рукописи, написание текста: обзор и редактирование, подготовка иллюстраций.

Андрианова А.А. – обзор публикаций по теме статьи.

Белов В.А. – разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Марченко Андрей Викторович, д-р мед. наук, заместитель главного врача по медицинской части «ФЦССХ имени С.Г. Суханова», Пермь, Россия, http://orcid.org/0000-0003-3310-2110.

E-mail: mammaria@mail.ru.

Мялюк Павел Анатольевич, канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург «ФЦССХ имени С.Г. Суханова», Пермь, Россия, http://orcid.org/0000-0002-8343-2129.

E-mail: mmk-@mail.ru.

Петрищев Алексей Александрович, врач-анестезиолог-реаниматолог «ФЦССХ имени С.Г. Суханова», Пермь, Россия, http://orcid.org/0000-0002-7239-6273.

E-mail: petrishev20008@gmail.com.

Самошина Фаина Борисовна, врач-ординатор сердечно-сосудистый хирург на базе «ФЦССХ имени С.Г. Суханова», Пермь, Россия, http://orcid.org/0009-0001-4024-2317.

E-mail: samoshina.fb@mail.ru.

Андрианова Анастасия Андреевна, студент, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, http://orcid.org/0009-0000-4638-7026.

E-mail: work_156@mail.ru.

Белов Вячеслав Александрович, главный врач ФЦССХ им. С.Г. Суханова, Пермь, Россия, http://orcid.org/0000-0002-220945-8208.

E-mail: Belovcardio@permheart.ru.

Самошина Фаина Борисовна, e-mail: samoshina.fb@mail.ru.

Поступила 20.02.2025;
рецензия получена 26.03.2025;
принята к публикации 07.04.2025.

Information on author contributions

Marchenko A.V. – study concept and design, approval of the final version, supervision and validation.

Myalyuk P.A. – patients screening, diagnostic and treatment, formal analysis and investigation, statistical data processing and/or software, approval of the final version.

Petrishchev A.A. – patients screening, diagnostic and treatment.

Samoshina F.B. – material collection and processing, formal analysis and investigation, resources, statistical data processing and/or software, writing – original draft, writing – review and editing, visualization.

Andrianova A.A. – resources.

Belov V.A. – study concept and design, supervision and validation.

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

Information about the authors

Andrey V. Marchenko, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Medical Officer, S.G. Sukhanov FCCVS, Perm, Russia, http://orcid.org/0000-0003-3310-2110.

E-mail: mammaria@mail.ru.

Pavel A. Myalyuk, Cand. Sci. (Med.), Doctor of Cardiovascular Surgery, S.G. Sukhanov FCCVS, Perm, Russia, http://orcid.org/0000-0002-8343-2129.

E-mail: mmk-@mail.ru.

Alexey A. Petrishchev, Anesthesiologist-Resuscitator, S.G. Sukhanov FCCVS, Perm, Russia, http://orcid.org/0000-0002-7239-6273.

E-mail: petrishev20008@gmail.com.

Faina B. Samoshina, Medical Resident, Cardiovascular Surgeon, S.G. Sukhanov FCCVS, Perm, Russia, http://orcid.org/0009-0001-4024-2317.

E-mail: samoshina.fb@mail.ru.

Anastasia A. Andrianova, Student, I.P. Pavlov PSPbSMU, St. Petersburg, Russia, http://orcid.org/0009-0000-4638-7026.

E-mail: work_156@mail.ru.

Vyacheslav A. Belov, Chief Physician, S.G. Sukhanov FCCVS, Perm, Russia, http://orcid.org/0000-0002-220945-8208.

E-mail: Belovcardio@permheart.ru.

Faina B. Samoshina, e-mail: samoshina.fb@mail.ru.

Received 20.02.2025;
review received 26.03.2025;
accepted for publication 07.04.2025.

BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-168-175
УДК 616.132-007.271-089.472.5.032.13:616.131-008.331.1

Стентирование критической коарктации аорты у взрослого пациента с низкой фракцией выброса и легочной гипертензией: клинический случай

Р.С. Тарасов, А.И. Данилович, П.А. Шушпанников

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Аннотация

Введение. Коарктация аорты (КоАо) встречается примерно у 2–5 на 10 000 новорожденных и на сегодняшний день составляет около 30% врожденных пороков сердца. В случаях диагностики КоАо у взрослых нередко кардиокоманда имеет дело с декомпенсированными коморбидными пациентами высокого хирургического риска со сниженной сократительной способностью сердца, легочной гипертензией (ЛГ), застойной сердечной недостаточностью. В подобной ситуации эндоваскулярный способ коррекции, заключающийся в стентировании КоАо, может быть единственно возможным методом лечения, дающим шанс на выживание больных. В то же время вопросы обратимости процессов патологического ремоделирования миокарда и ЛГ при коррекции КоАо во взрослом возрасте не вполне изучены и представляют высокий научно-практический интерес.

Цель: продемонстрировать результаты стентирования критической КоАо у взрослого пациента высокого хирургического риска с низкой фракцией выброса (ФВ) и ЛГ, оценить степень обратимости процессов патологического ремоделирования сердца и ЛГ.

Материал и методы. Пациент М. 27 лет обратился амбулаторно к кардиологу с жалобами на болевой синдром в левой половине грудной клетке, увеличение объема живота, приступы сердечной астмы в ночные часы после перенесенного острого респираторного заболевания. Диагностирована критическая КоАо в типичном месте, недостаточность двустворчатого аортального клапана. С учетом клинического статуса, выраженного снижения сократительной способности сердца (ФВ – 32%), высокой ЛГ (систолическое давление в легочной артерии – 90 мм рт. ст.) больной признан неоперабельным для открытого хирургического вмешательства. Поэтому кардиокомандой тактика лечения была выбрана в пользу стентирования аорты в зоне коарктации.

Результаты. В данном случае стентирование КоАо стало единственно возможным методом лечения у неоперабельного молодого больного. В послеоперационном периоде отмечен регресс жалоб на болевой синдром в грудной клетке, сердечную астму, получена нормализация артериального давления на фоне приема терапии. Положительные изменения эхокардиографической картины заключались в увеличении ФВ левого желудочка (ЛЖ) с 32 до 66%, снижении среднего давления в легочной артерии с 58 до 22 мм рт. ст., уменьшении конечного систолического объема ЛЖ со 147 до 72 мл. При обследовании пациента через 6 мес. после стентирования КоАо сохранялся удовлетворительный клинический эффект и нормализация эхокардиографической картины в виде дальнейшего возрастания ФВ ЛЖ и полного регресса высокой ЛГ. Малоинвазивность вмешательства, быстрая реабилитация и низкий риск развития инфекционных и неврологических осложнений сделали этот метод еще более обоснованным.

Выводы. Полученные результаты продемонстрировали, что стентирование КоАо у взрослого пациента очень высокого хирургического риска явилось единственно возможным безопасным и эффективным способом коррекции, оказавшим выраженное положительное влияние на ремоделирование сердца и устранившим ЛГ. Стентирование КоАо можно рассматривать в качестве первого этапа лечения на пути хирургической коррекции сопутствующего порока аортального клапана; оно позволяет стабилизировать декомпенсированного пациента, переводя его из группы очень высокого в группу умеренного хирургического риска.

Ключевые слова:	коарктация аорты; взрослые; стентирование коарктации аорты; ремоделирование сердца и легочной гипертензии; клинический случай.
Финансирование:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	получено информированное согласие пациента, представленного в описании данного клинического случая.

Данилович Арина Игоревна, e-mail: arishok25@mail.ru.

Для цитирования: Тарасов Р.С., Данилович А.И., Шушпанников П.А. Стентирование критической коарктации аорты у взрослого пациента с низкой фракцией выброса и легочной гипертензией: клинический случай. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(2):168–175. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-168-175

Stenting of critical aortic coarctation in adult patient with low ejection fraction and pulmonary hypertension: a clinical case

Roman S. Tarasov, Arina I. Danilovich, Pavel A. Shushpannikov

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6, Sosonoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Abstract

Introduction. Coarctation of the aorta (CoAo) occurs in approximately 2–5 per 10,000 births and currently accounts for about 30% of congenital heart defects. When diagnosing CoAo in adults, the cardiac team often deals with decompensated comorbid patients at high surgical risk with reduced cardiac contractility, pulmonary hypertension (PH), and congestive heart failure. In such a situation, the endovascular correction method, consisting of CoAo stenting, may be the only possible treatment method that gives a chance for patient survival. At the same time, the issues of reversibility of the processes of pathological remodeling of the myocardium and PH during the correction of CoAo in adulthood have not been fully studied and are of high scientific and practical interest.

Aim: To demonstrate the results of stenting of critical coarctation of the aorta in an adult patient at high surgical risk with low ejection fraction and pulmonary hypertension and to evaluate the degree of reversibility of pathological cardiac remodeling and pulmonary hypertension.

Material and Methods. Patient M., 27 years old, consulted a cardiologist on an outpatient basis with complaints of pain in the left half of the chest, an increase in abdominal volume, and attacks of cardiac asthma at night after suffering an acute respiratory illness. Critical coarctation of the aorta in a typical location and bicuspid aortic valve insufficiency were diagnosed. Taking into account the clinical status, a pronounced decrease in cardiac contractility (ejection fraction 32%), high pulmonary hypertension (systolic pressure in the pulmonary artery 90 mmHg), the patient was considered inoperable for open surgery. Therefore, the cardiac team chose treatment tactics in favor of aortic stenting in the coarctation zone.

Results. In this case, CoAo stenting became the only possible treatment method for an inoperable young patient. In the postoperative period, regression of complaints of chest pain and cardiac asthma was noted, and normalization of blood pressure was achieved while receiving therapy. Positive changes in the echocardiographic picture consisted of an increase in LVEF from 32 to 66%, a decrease in the average pressure in the pulmonary artery from 58 to 22 mm. rt. art., reducing the end systolic volume of the left ventricle from 147 to 72 ml. When examining the patient after 6 months. after CoAo stenting, a satisfactory clinical effect and normalization of the echocardiographic picture remained in the form of a further increase in LVEF and complete regression of high PH. The minimally invasive nature of the intervention, rapid rehabilitation and low risk of developing infectious and neurological complications made this method even more justified.

Conclusions. The results obtained demonstrated that CoAo stenting in an adult patient of very high surgical risk was the only possible safe and effective method of correction, which had a pronounced positive effect on cardiac remodeling and eliminated PH. CoAo stenting can be considered as the first stage of treatment towards surgical correction of concomitant aortic valve disease, allowing the decompensated patient to be stabilized, transferred from a very high to a low surgical risk group.

Keywords: coarctation of the aorta; adults; stenting of coarctation of the aorta; cardiac remodeling and pulmonary hypertension; a clinical case.

Funding: none of the authors has a financial interest in the presented materials or methods.

Compliance with ethical standards: the informed consent for publication of the clinical case was signed by the patient.

For citation: Tarasov R.S., Danilovich A.I., Shushpannikov P.A. Stenting of critical aortic coarctation in adult patient with low ejection fraction and pulmonary hypertension: a clinical case. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(2):168–175. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-168-175

Введение

Коарктация аорты (КоАо) – это врожденное сужение верхней части нисходящей грудной аорты, граничащей с областью впадения открытого артериального протока (так называемого перешейка аорты), а именно на отрезке от левой подключичной артерии до первой пары межреберных артерий (встречается в 95%). В наиболее тяжелых формах отмечается атрезия просвета аорты, но при этом сохраняется непрерывность стенки аорты[1] [1].

КоАо встречается примерно у 2–5 на 10 000 новорожденных и на сегодняшний день составляет около 30% врожденных пороков сердца (ВПС), а в 80% случаях сочетается с другими ВПС. Статистика показывает, что у лиц мужского пола данный порок диагностируется в 2 раза чаще. На долю взрослых больных в структуре пациентов с КоАо приходится до 4,5%[2] [2].

Причины развития КоАо могут быть как генетические, так и перенесенные инфекции или нарушение развития плода во время беременности. Обычно заболевание диагностируется сразу после рождения или во младенчестве, однако может проявиться в любом возрасте.

Основным проявлением КоАо у лиц взрослого возраста является неконтролируемая артериальная гипертензия, жгучие боли в левой половине грудной клетки при физической нагрузке, инфаркт миокарда, инсульт, сердечная астма, прогрессирующая застойная сердечная недостаточность.

Наиболее частым методом выбора в лечении КоАо являлось хирургическое вмешательство, цель которого заключалась в устранении критического сужения аорты посредством протезирования с использованием синтетических протезов, заплат из ксеноперикарда или собственных тканей. Однако с развитием эндоваскулярных технологий стали применять альтернативные методы лечения КоАо, такие как стентирование суженного участка аорты с применением обычных и покрытых материалом стентов. Ранее предполагалось, что при выборе «простых» металлических стентов могут развиваться псевдоаневризмы. Впоследствии в исследовании по сравнению двух типов стентов существенных различий не наблюдалось[3] [1, 3].

В связи с малой инвазивностью вмешательства, отсутствием раневых осложнений, меньшим сроком пребывания в стационаре и быстрой реабилитацией эндоваскулярные методы являются наиболее предпочтительными. Однако есть у них и недостатки, такие как «неподходящая» анатомия, а также необходимость в повторной дилатации стента в связи с ростом ребенка. К основным затруднениям эндоваскулярного вмешательства относят анатомические причины (сочетание КоАо и гипоплазии перешейка или дуги аорты, извитость перешейка, тубулярная КоАо), технические причины (отсутствие стентов нужного размера и других расходных материалов), а также малый возраст пациентов[4] [4].

Таким образом, консенсуса в лечении пациентов с КоАо нет, каждый случай разбирается индивидуально, исходя из состояния пациента, анатомии коарктации, опыта и технической оснащенности клиники. В случаях диагностики КоАо у взрослых нередко кардиокоманда имеет дело с декомпенсированными коморбидными пациентами высокого хирургического риска со сниженной сократительной способностью сердца, легочной гипертензией (ЛГ), застойной сердечной недостаточностью. В подобной ситуации эндоваскулярный способ коррекции, заключающийся в стентировании КоАо, может быть единственно возможным методом лечения, дающим шанс на выживание больных. В то же время вопросы обратимости процессов патологического ремоделирования миокарда и ЛГ при коррекции КоАо во взрослом возрасте не вполне изучены и представляют высокий научно-практический интерес.

Цель данной работы: демонстрация результатов стентирования критической КоАо у взрослого пациента высокого хирургического риска с низкой фракцией выброса (ФВ) и ЛГ с оценкой степени обратимости процессов патологического ремоделирования сердца и ЛГ.

Клинический случай

Пациент М. 27 лет обратился амбулаторно к кардиологу с жалобами на колющие боли в левой половине грудной клетке и левой руке, возникающие без связи с физической нагрузкой, которые купировались после приема валидола; увеличение объема живота; приступы сердечной астмы в ночные часы. Таким образом, в клинической картине заболевания имели место проявления застойной бивентрикулярной сердечной недостаточности с плохой переносимостью минимальных физических нагрузок и горизонтального положения, отеками нижних конечностей, увеличения размеров печени.

В анамнезе: повышение артериального давления с 20 лет, максимально до 180 мм рт. ст., клинику стенокардии ранее отрицает. За месяц до обращения перенес острое респираторное заболевание, которое сопровождалось кашлем, насморком, повышением температуры до 38 °С, диареей. Лечился самостоятельно (принимал парацетамол), за медицинской помощью не обращался. Постоянную терапию не принимает.

При амбулаторном дообследовании: по эхокардиографии (ЭхоКГ) – ФВ снижена до 32%, ЛГ (систолическое давление в легочной артерии 93 мм рт. ст.), дилатация полостей сердца, диффузный гипокинез, недостаточность митрального клапана до 2-й степени и трикуспидального клапана до 3-й степени, двустворчатый аортальный клапан с недостаточностью 3-й степени, восходящая аорта 3,6 см, КоАо (градиент на перешейке аорты 28 мм рт. ст.) (таблица).

По данным электрокардиографии, синусовый ритм с частотой 120 ударов в минуту, неполная атриовентрикулярная блокада, признаки повышенной нагрузки на предсердия, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), нарушение процессов реполяризации нижней стенки ЛЖ. По данным тензитометрии, на верхних конечностях систолическое артериальное давление (САД) – 140 мм рт. ст. и диастолическое артериальное давление

[1] Коарктация аорты. Клинические рекомендации. Утв. ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ). 2023:61. URL: http://racvs.ru/upload/kr/kr754.pdf (02.10.2023).
[2] Там же.
[3] Там же.
[4] Там же.

Таблица. Эхокардиографическая картина пациента в разные периоды наблюдения
Table. Echocardiographic picture of the patient in different periods of observation

Показатель эхокардиографии	Исходная эхокардиография	Госпитальный период	Отдаленный период (через 6 мес.)
Фракция выброса ЛЖ, %	32	47	66
Толщина МЖП, мм	1,3	–	1,3
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	215	194	168
Конечный систолический объем ЛЖ, мл	147	74	72
Левое предсердие, см	6	–	5,2
Выводной отдел правого желудочка, см	4	3	2,3
Градиент на перешейке аорты, мм рт. ст.	28	10	22
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	58	55	22
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	90	70	34

Примечание: ВОЛЖ – выводной отдел левого желудочка, ЛЖ – левый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка.

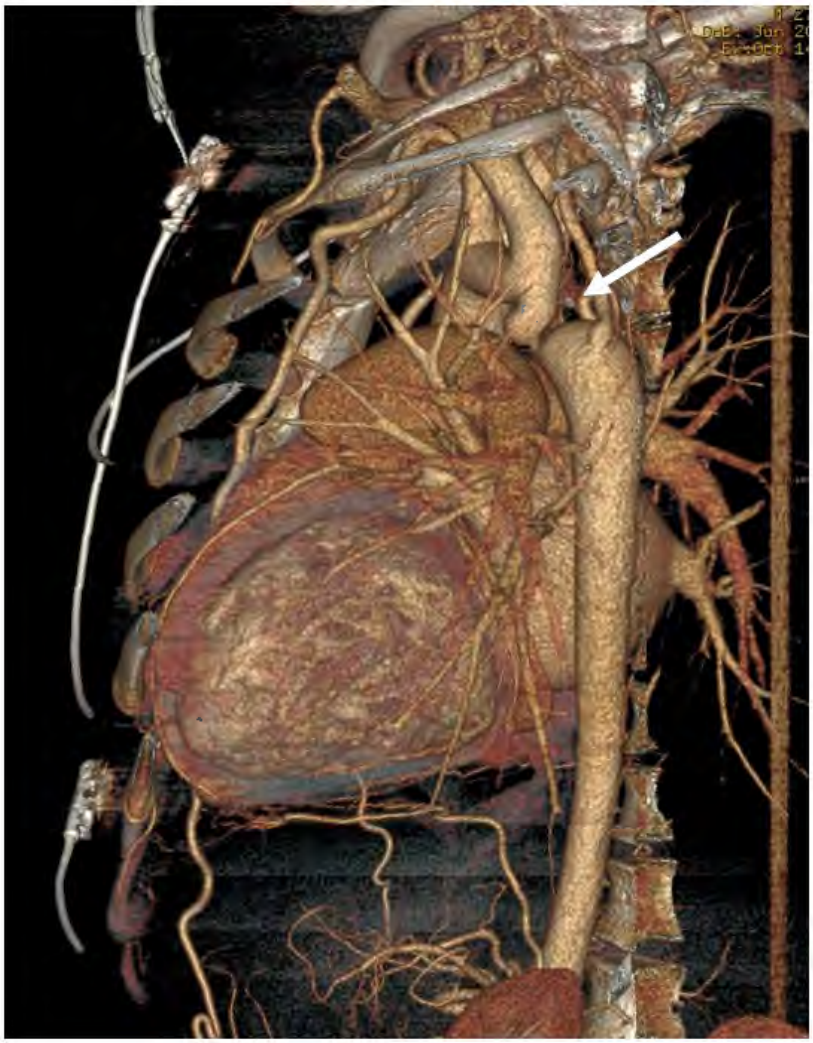


Рисунок 1. Компьютерная томография аорты до вмешательства (3D реконструкция) (стрелкой обозначена коарктация аорты)
Figure 1. Computed tomography of the aorta before intervention (3D reconstruction) (the arrow indicates coarctation of the aorta)

(ДАД) – 60 мм рт. ст. на левой и правой плечевых артериях. Тензитометрия на обеих нижних конечностях составила: САД – 115 мм рт. ст., ДАД – 80 мм рт. ст.

Также проведена однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с технетрилом, по результатам исследования в покое имеется умеренный эффект перфузии миокарда ЛЖ в области верхушки, передней и задней стенки на всем протяжении, в апикальном отделе задней стенки, в базальных отделах передне-боковой и задне-перегородочной области; фармакологическая проба с аденозинтрифосфатом положительная, отмечается увеличение дефекта на 4,4% от объема миокарда ЛЖ. При рентгенографии органов грудной клетки выявлены застой по малому кругу кровообращения и кардиомегалия. Также проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), по которой подтверждено наличие КоАо (рис. 1).

Установлен клинический диагноз: КоАо в типичном месте. Двухстворчатый аортальный клапан. Недостаточность аортального клапана III ст. Относительная недостаточность митрального клапана I–II ст., недостаточность трикуспидального клапана IV ст. Хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс IV по Нью-Йоркской классификации, недостаточность кровообращения II Б (Василенко – Стражеско). Предсердная экстрасистолия, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия.

Состояние пациента было обсуждено кардиокомандой, включающей кардиолога, кардиохирурга и рентгенэндоваскулярного хирурга. С учетом тяжести состояния (критическая КоАо, дисфункция правого и левого желудочков с дилатацией полостей, тяжелой ЛГ, недостаточностью клапанного аппарата, перенесенная тромбоэмболия легочной артерии), риск открытого оперативного вмешательства превышает естественное течение заболевания, поэтому тактика лечения была выбрана в пользу стентирования аорты в зоне коарктации. Дополнительным аргументом к выбору активной тактики лечения в данном случае стали результаты однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с технетрилом, продемонстрировавшие положительную фармакологическую пробу с аденозинтрифосфатом, и потенциал восстановления сократительной способности сердца.

В условиях рентгеноперационной с использованием в качестве доступа правой общей бедренной артерии проведена аортография с визуализацией зоны КоАо (ниже подключичной артерии). Прямая тензиометрия не проводилась ввиду выраженного сужения в зоне коарктации, ориентировались на данные ЭхоКГ. Далее при помощи системы доставки 12 F и проводника сверхвысокой поддержки (0,035 дюйма) в два этапа была выполнена имплантация покрытого растяжимым политетрафторэтиленом стента (CP-стент (8 ZIG), NuMED) длиной 45 мм. Сначала стент (согласно инструкции к устройству) был вручную кримпирован на доставочный баллонный катетер (NuMED) диаметром 15 мм, длиной 40 мм. Это сделано для уменьшения диаметра системы доставки и осуществления поэтапного раскрытия стента (в таком случае баллон для последующей постдилатации в установленный стент можно завести напрямую без использования системы доставки).

После заведения стента в целевой для имплантации сегмент аорты (позиционирование дистальной кромки стента в зоне отхождения левой подключичной артерии с перекрытием стента всей длины суженного участка аорты) система доставки была смещена в проксимальном направлении для высвобождения из нее стента, который был имплантирован давлением 5 атм. Вторым этапом в стент был заведен баллонный катетер (NuMED) диаметром 22 мм, длиной 40 мм, после чего давлением 6 атм. проведено расширение имплантированного стента до целевого диаметра (рис. 2).

Проведена контрольная аортография в передне-задней и левой косой проекциях, при которой отмечено удовлетворительное раскрытие стента в зоне КоАо с восстановлением просвета аорты без признаков разрыва, диссекции, компрометации левой подключичной артерии. При прямой тензиометрии градиент в зоне перешейка аорты на момент окончания вмешательства 6 мм рт. ст. Система доставки стента удалена из артерии, выполнен мануальный гемостаз с остановкой кровотечения и наложением давящей повязки на 24 ч.

Послеоперационной период протекал без осложнений. По данным ЭхоКГ, отмечена положительная динамика в виде увеличения ФВ, снижения давления в легочной артерии и уменьшения недостаточности аортального клапана (см. таблицу). Пациент выписан на 5-е сут после операции в удовлетворительном состоянии.

Через 6 мес. при контрольном обследовании на амбулаторном этапе пациент жалоб не предъявлял, состояние удовлетворительное, отеков нижних конечностей и признаков асцита нет, также как и застоя по малому кругу кровообращения. На контрольной ЭхоКГ – ФВ в пределах нормы (66%), среднее давление в легочной артерии 22 мм рт. ст., двустворчатый аортальный клапан с регургитацией до 3-й степени, кровоток в брюшном отделе аорты – магистральный, градиент на перешейке аорты 22 мм рт. ст. Подробно данные представлены в таблице.

Также амбулаторно была выполнена МСКТ аорты (рис. 3) – стент проходим, без признаков рестеноза.

Обсуждение

В источниках литературы и клинических рекомендациях есть указания на то, что стентирование КоАо у взрослых пациентов является безопасным и эффективным вмешательством, которое при подходящей для имплантации стента анатомии является альтернативным методом лечения при невозможности или высоком риске открытого оперативного вмешательства[5]. Стентирование КоАо обладает большей эффективностью, чем транслюминарная баллонная ангиопластика, и все чаще становится операцией выбора у взрослых и детей старшего возраста. Имплантация стента по сравнению с баллонной ангиопластикой обеспечивает лучшую степень сохранения просвета аорты в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения. Кроме того, при критической КоАо по типу «песочных часов» имплантация стента, покрытого политетрафторэтиленом, профилактирует такое грозное осложнение, как разрыв аорты с кровотечением[6] [3].

Согласно данным некоторых зарубежных источников, было доказано, что стентирование КоАо приводит к увеличению ФВ, уменьшению массы ЛЖ, а также сСАД и среднего артериального давления. А сравнение группы пациентов после стентирования КоАо и открытого хирургического вмешательства показало сопоставимые результаты [5, 6]. В работе M. Katsarou и соавт. были показаны эффективность и безопасность стентирования КоАо у пациентов взрослого возраста в среднесрочной и долгосрочной перспективах [7]. В исследовании Y. Erben и соавт. были доказаны эффективность (клинические улучшения зафиксированы у 98%) и безопасность эндоваскулярного вмешательства при КоАо у взрослых пациентов с выживаемостью 89% в течение 5 лет наблюдения, а повторное вмешательство потребовалось лишь 11% больных [8].

В литературных источниках есть указания на то, что пациенты с КоАо, оперированные во взрослом возрасте, имеют худший прогноз по выживаемости и риски пер-

[5] Коарктация аорты. Клинические рекомендации. Утв. ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ). 2023:61. URL: http://racvs.ru/upload/kr/kr754.pdf (02.10.2023).
[6] Там же.

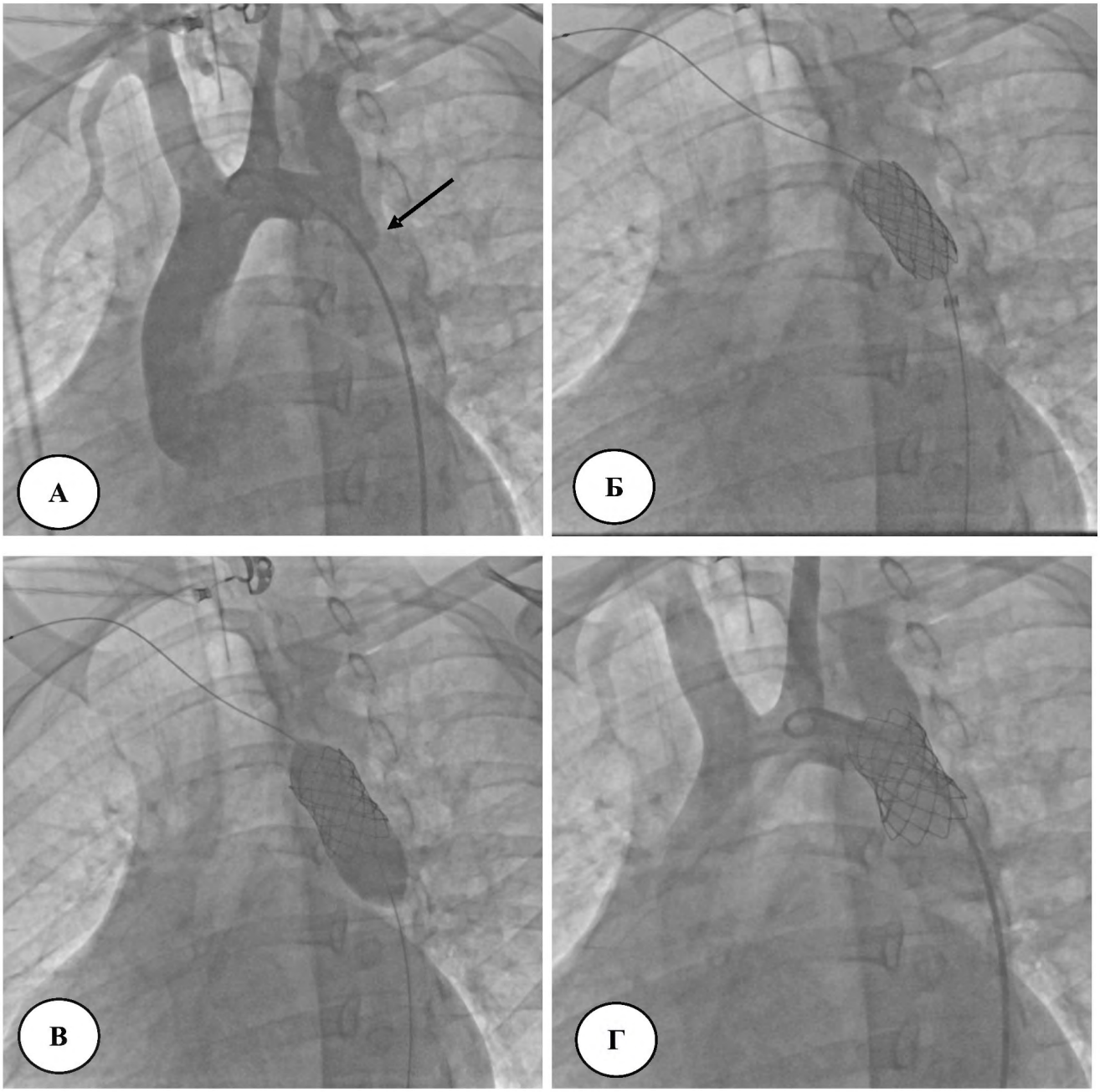


Рисунок 2. Этапы оперативного вмешательства: а – ангиография до вмешательства, б – имплантация стента, в – постдилатация стента баллоном, г – финальный результат
Figure 2. Stages of surgical intervention: a – angiography before intervention, б – stent implantation, в – post-dilatation of the stent with a balloon, г – final result

систирующей артериальной гипертензии в сравнении с больными, оперированными в детском возрасте. Так, по сравнению с нормальной популяцией выживаемость у пациентов после успешной коррекции КоАо в возрасте до 5 лет сопоставима и снижается до 91% среди больных, оперированных в возрасте около 20 лет, а у пациентов с КоАо, оперированных в возрасте 40–50 лет, выживаемость составляет 80% [9]. Эти результаты можно объяснить тем, что для течения заболевания у пациентов взрослого возраста характерными являются дисфункция ЛЖ, выраженная артериальная гипертензия, ишемия нижних конечностей, а, значит, и более высокий хирургический риск при выполнении открытой хирургической операции[7].

До внедрения в клиническую практику методов баллонной ангиопластики и стентирования КоАо взрослые декомпенсированные пациенты высокого риска открытой операции со сниженной сократительной способностью сердца, застойной сердечной недостаточностью, высокой легочной артериальной гипертензией, сопутствующей патологией получали обоснованный отказ в хирургической операции или оперировались с высокими показателями госпитальной летальности. Наличие в арсенале современных кардиологических центров мало-

[7] Коарктация аорты. Клинические рекомендации. Утв. ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ). 2023:61. URL: http://racvs.ru/upload/kr/kr754.pdf (02.10.2023).

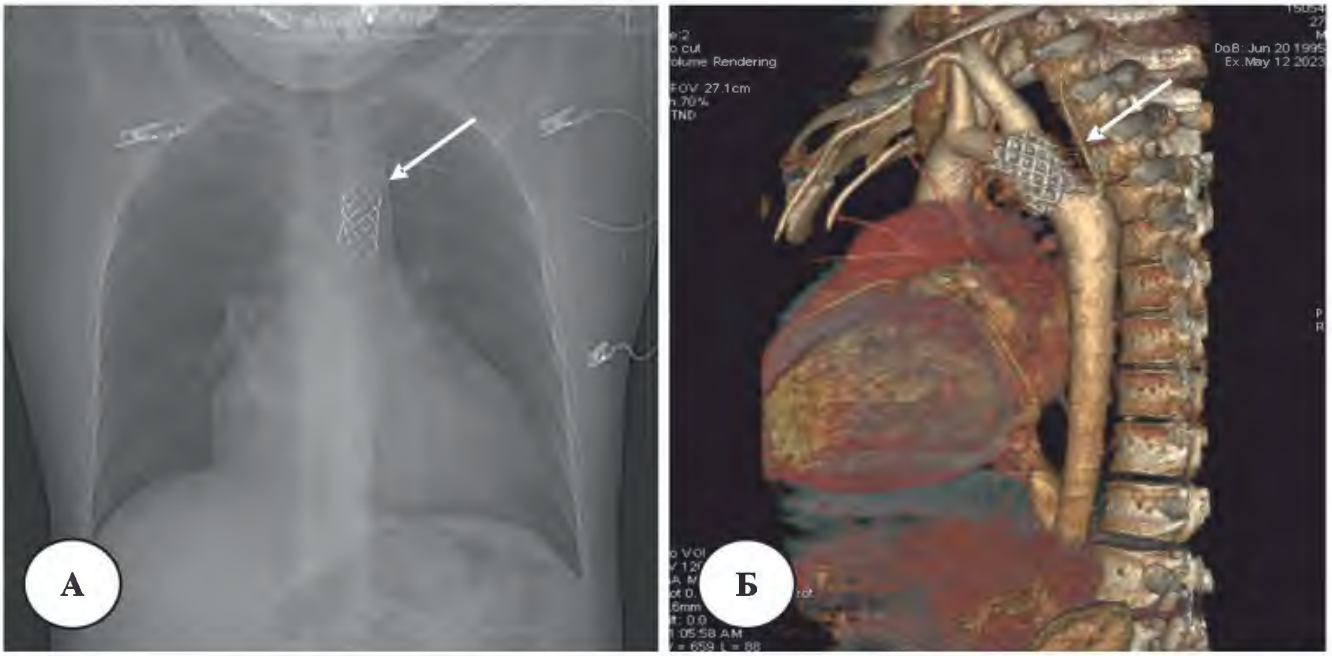


Рисунок 3. Компьютерная томография аорты через 6 месяцев после вмешательства: а – рентгеновский снимок, б – 3D реконструкция аорты (стрелками обозначен стент, имплантированный в зону коарктации аорты)
Figure 3. Computed tomography of the aorta 6 months after the intervention: a – x-ray, б – 3D reconstruction of the aorta (arrows indicate the stent implanted in the area of coarctation of the aorta)

инвазивных рентгенэндоваскулярных методов лечения позволяет в значительной степени пересмотреть понятие «операбельности» декомпенсированных коморбидных пациентов высокого хирургического риска, что и продемонстрировал представленный клинический случай.

Важно также сказать о таких понятиях, как «операбельность» пациента и «целесообразность» выполнения операции с точки зрения потенциала обратимости патологических изменений у декомпенсированных пациентов высокого хирургического риска. Необходимо использовать функциональные тесты и исследования, которые в определенной степени могут помочь найти баланс в данном вопросе. К ним можно отнести тесты на обратимость ЛГ и определение жизнеспособности миокарда при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, что и было выполнено в данном случае.

Однако в ситуациях, когда сложные декомпенсированные пациенты не толерантны к проведению подобных тестов и исследований, или они мало информативны, можно обсуждать выполнение малоинвазивных рентгенэндоваскулярных способов коррекции, для которых понятие «операбельность» имеет принципиально иной смысл в сравнении с открытой травматичной кардиохирургической операцией. В подобных случаях низкая травматичность вмешательства позволяет пациенту получить шанс на выживание и демонстрирует весь существующий потенциал восстановления функции органов и клинической компенсации [10].

Данный клинический пример наглядно показал эффективность стентирования КоАо не просто у взрослого пациента 27 лет с данной патологией, а у декомпенсированного больного с выраженным снижением сократительной способности сердца, высокой ЛГ, застойной сердечной недостаточностью с приступами сердечной астмы, признанного неоперабельным с точки зрения выполнения открытой хирургической коррекции.

Уже в первые дни после стентирования КоАо отмечалось клиническое улучшение состояния, а именно регресс жалоб на боли в груди, одышку и нормализацию артериального давления на фоне приема терапии, а также положительные изменения эхокардиографической картины (увеличение ФВ, снижение давления в легочной артерии, нормализация функций правого и левого желудочков). А малоинвазивность вмешательства, быстрая реабилитация и низкий риск развития инфекционных и неврологических осложнений (нижняя параплегия вследствие компрометации кровоснабжения спинного мозга) делают этот метод еще более предпочтительным.

В настоящем случае данная процедура позволила стабилизировать тяжелого неоперабельного пациента, она же может стать «мостом» для проведения дальнейшей хирургической коррекции патологии двустворчатого аортального клапана, переведя данного больного из группы очень высокого в группу умеренного хирургического риска.

Заключение

Полученные результаты продемонстрировали, что стентирование КоАо у взрослого пациента очень высокого хирургического риска явилось единственно возможным безопасным и эффективным способом коррекции, оказавшим выраженное положительное влияние на ремоделирование сердца и устранившим ЛГ. Стентирование КоАо можно рассматривать и в качестве одного из этапов хирургической коррекции пороков, который позволяет стабилизировать декомпенсированного пациента, переведя его из группы очень высокого в группу умеренного хирургического риска.

Литература / References

1. Alkashkari W., Albugami S., Hijazi Z.M. Management of coarctation of the aorta in adult patients: State of the art. *Korean. Circ. J.* 2019;49(4):298–313. https://doi.org/104070/kcj.2018.0433
2. Уразова Г.Е., Поляков Д.С. Врожденная гипоплазия аорты (коарктация аорты). Клинические наблюдения. *Амурский медицинский журнал*. 2022;(2):77–80.
Urazova G.E., Polyakov D.S. Congenital aortic hypoplasia (aortic coarctation). Clinical observations. *Amur Medical Journal*. 2022;(2):77–80. (In Russ.). https://doi.org/10.22448/23115068_2022_2_77
3. Бокерия Л.А., Абдулгасанов Р.А., Иванов А.В., Аракелян В.С. Результаты оперативного и эндоваскулярного лечения коарктации аорты. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;61(5):406–414.
Bockeria L.A., Abdulgasanov R.A., Ivanov A.V., Arakelyan V.S. Results of surgical and endovascular treatment of aortic coarctation. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019;61(5):406–414. (In Russ.). https://doi.org/10.24022/0236-2791-2019-61-5-406-414
4. Новак А.Я., Алекян Б.Г., Подзолков В.П., Пурсанов М.Г., Макаренко В.Н. Случай успешного этапного эндоваскулярного лечения пациента с коарктацией аорты. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;61(3):221–226.
Novak A.Ya., Alekyan B.G., Podzolkov V.P., Pursanov M.G., Makarenko V.I. A clinical case of successful endovascular treatment of aortic coarctation. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019;61(3):221–226. (In Russ.). https://doi.org/10.24022/0236-2791-2019-61-3-221-226.
5. Lam Y.Y., Kaya M.G., Li W., Mahadevan V.S., Khan A.A., Henein M.Y. et al. Effect of endovascular stenting of aortic coarctation on biventricular function in adults. *Heart*. 2007;93(11):1441–1447. https://doi.org/10.1136/hrt.2006.106377
6. Jesus C.A., Assef J.E., Pedra S.R.F.F., Ferreira W.P., Davoglio T.A., Petisco A.C.G.P. et al. Serial assessment of arterial structure and function in patients with coarctation of the aorta undergoing stenting. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2016;32(5):729–739. https://doi.org/10.1007/s10554-015-0827-3
7. Katsarou M., Chinnadurai P., Duarte V., Lin C.H. Single-center experience with aortic coarctation stenting in adult patients. *J. Invasive Cardiol*. 2022;34(11):E793–E797. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36227012/ (17.08.2023).
8. Erben Y., Oderich G.S., Verhagen H.J.M., Witsenburg M., van den Hoven A.T., Debus E.S. et al. Multicenter experience with endovascular treatment of aortic coarctation in adults. *J. Vasc. Surg*. 2019;69(3):671–679.e1. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.06.209
9. Luijendijk P., Bouma B.J., Groenink M., Boekholdt M., Hazekamp M.G., Blom N.A. et al. Surgical versus percutaneous treatment of aortic coarctation: new standards in an era of transcatheter repair. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2012;10(12):1517–1531. https://doi.org/10.1586/erc.12.158
10. Tomar M., Radhakrishanan S. Coarctation of aorta – intervention from neonates to adult life. *Indian Heart J*. 2008;60(4 Suppl. D):D22–D33. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19845083/ (02.10.2023).

Информация о вкладе авторов

Тарасов Р.С. – выполнение оперативного вмешательства, наблюдение и ведение пациента, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Данилович А.И. – сбор материала, написание и оформление статьи, полная ответственность за содержание.

Шушпанников П.А. – выполнение оперативного вмешательства, наблюдение и ведение пациента, полная ответственность за содержание.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Tarasov R.S. – surgical intervention, patient examination and management, manuscript editing, approval of the final version for publication, full responsibility for the content.

Danilovich A.I. – data collection, manuscript writing and design, full responsibility for the content.

Shushpannikov P.A. –surgical intervention, patient examination and management, full responsibility for the content.

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

Сведения об авторах

Тарасов Роман Сергеевич, д-р мед. наук, доцент, заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия, http://orcid.org/0000-0003-3882-709X.

E-mail: roman.tarasov@mail.ru.

Данилович Арина Игоревна, канд. мед. наук, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Кемерово, Россия, http://orcid.org/0000-0002-9894-8224.

E-mail: arishok25@mail.ru.

Шушпанников Павел Андреевич, канд. мед. наук, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Кемерово, Россия, http://orcid.org/0000-0001-7928-1121.

E-mail: shushpa@kemcardio.ru.

Данилович Арина Игоревна, e-mail: arishok25@mail.ru.

Поступила 17.08.2023;
рецензия получена 22.09.2023;
принята к публикации 28.05.2025.

Information about the authors

Roman S. Tarasov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Laboratory of X-ray Endovascular and Reconstructive Surgery of the Heart and Vessels, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, http://orcid.org/0000-0003-3882-709X.

E-mail: roman.tarasov@mail.ru.

Arina I. Danilovich, Cand. Sci. (Med.), Doctor for X-ray Endovascular Diagnosis and Treatment, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases; http://orcid.org/0000-0002-9894-8224.

E-mail: arishok25@mail.ru.

Pavel A. Shushpannikov, Cand. Sci. (Med.), Doctor for X-ray Endovascular Diagnosis and Treatment, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, http://orcid.org/0000-0001-7928-1121.

E-mail: shushpa@kemcardio.ru.

Arina I. Danilovich, e-mail: arishok25@mail.ru.

Received 17.08.2023;
review received 22.09.2023;
accepted for publication 28.05.2025.

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-176-182
УДК 616.5-071-053.2

Клинический случай токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла) в практике педиатра

Г.Д. Алеманова[1], Л.Ю. Попова[1], О.В. Кириченко[1], Е.И. Погребнова[2]

[1] Оренбургский государственный медицинский университет (ОрГМУ Минздрава России), 460014, Российская Федерация, Оренбург, ул. Советская, зд. № 6

[2] Областная детская клиническая больница (ГАУЗ ОДКБ), 460060, Российская Федерация, Оренбург, ул. Гаранькина, 22

Аннотация

Представлен клинический случай токсического эпидермального некролиза (ТЭН) у пациента детского возраста, как тяжелого патологического процесса, протекающего с распространенными кожными повреждениями и эрозивным поражением слизистых оболочек. ТЭН чаще развивается как аллергическая реакция в ответ на лекарственные средства, кроме этого триггерами являются возбудители инфекционных заболеваний. Заболевание, индуцированное лекарственными препаратами, может встретиться в практике врача-педиатра. Для улучшения прогноза важна своевременная постановка диагноза и применение индивидуального протокола лечения. Представленный клинический случай подтверждает важность ранней диагностики и быстрого начала индивидуальной терапии.

Ключевые слова:	токсический эпидермальный некролиз; синдром Лайелла; синдром Стивенса – Джонсона; дети; интенсивная терапия; клинический случай.
Финансирование:	отсутствие внешнего финансирования при проведении исследования.
Соответствие принципам этики:	От родителей пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая.
Для цитирования:	Алеманова Г.Д., Попова Л.Ю., Кириченко О.В., Погребнова Е.И. Клинический случай токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла) в практике педиатра. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(2):176–182. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-176-182

Кириченко Ольга Вадимовна, e-mail: olya.kirichenko.2019@bk.ru.

Clinical case of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) in pediatric practice

Galina D. Alemanova[1], Larisa Yu. Popova[1], Olga V. Kirichenko[1], Elena I. Pogrebnova[2]

[1] Orenburg State Medical University (OrSMU), build. 6, Sovetskaya str., Orenburg city, 460014, Russian Federation

[2] Regional Children's Clinical Hospital, 22, str. Garankina str., Orenburg city, 460060, Russian Federation

Аннотация

A clinical case of toxic epidermal necrolysis (TEN) in a pediatric patient is presented as a severe pathological process occurring with widespread skin lesions and erosive lesions of the mucous membranes. TEN develops more often as an allergic reaction in response to drugs, the triggers maybe pathogens of infectious diseases. A drug-induced disease may occur in the practice of a pediatrician. To improve the prognosis, timely diagnosis and the use of an individual treatment protocol are important. The presented clinical case confirms the importance of timely diagnosis and early initiation of individual therapy.

Keywords:	toxic epidermal necrolysis; Lyell's syndrome; Steven Johnson syndrome; children; intensive therapy; a clinical case.
Funding:	the work was carried out without the use of grants or financial support from public, non-profit and commercial organizations.
Compliance with ethical standards:	the informed consent for publication of the clinical case was signed by the legal representative of the patient.
For citation:	Alemanova G.D., Popova L.Yu., Kirichenko O.V., Pogrebnova E.I. Clinical case of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) in pediatric practice. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(2):176–182. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-176-182

В реальной клинической практике при проведении медикаментозной терапии отмечаются случаи токсико-аллергических реакций, в том числе и у пациентов детского возраста. Одной из актуальных проблем современной медицины в связи с риском летального исхода является синдром Лайелла (название получено в честь врача, описавшего синдром). Впервые в 1956 г. Алан Лайелл описал больных с сыпью, «имеющей сходство с ошпариванием кожи», употребив термин «токсический эпидермальный некролиз»: «токсический» – предполагая синдром токсемии (циркуляция токсина с характерными общими симптомами), «эпидермальный некролиз» или «эпидермолиз» – так как при гистологическом исследовании отслоившейся кожи выявляются характерные некротические изменения эпителия (некроз). Обязательным признаком этого синдрома является тяжелое поражение слизистых оболочек [1, 2].

В настоящее время синдром Стивенса – Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) рассматриваются как самостоятельные заболевания с единым патологическим процессом. Они клинически сходны за исключением распространенности высыпаний: при синдроме ССД («малая форма ТЭН») размер площади поражения эпидермиса равен не более 10%; при ТЭН обширный эпидермолиз составляет более 30% поверхности тела. Поражение поверхности тела от 10 до 30% рассматривается как промежуточный (перекрестный) синдром ССД/ТЭН [3].

«Токсический эпидермальный некролиз» (код L51.2 в соответствии с МКБ-10) – это тяжелое заболевание с возможным риском летального исхода независимо от возраста больных. ТЭН у детей встречается реже, чем у взрослых и составляет 0,4 случая на 1 млн детей в год, что в 4 раза меньше, чем у взрослых [4]. У пациентов, ранее перенесших ТЭН, особенно в детском возрасте, риск повторного эпизода заболевания значительно выше [5, 6]. Летальность при ТЭН может составлять от 30 до 50%. Основными причинами смерти являются полиорганная недостаточность, сепсис. Треть больных погибают от инфекционных осложнений, вызванных золотистым стафилококком и синегнойной палочкой [7].

Механизм развития ТЭН у детей продолжает изучаться. Считается, что измененный метаболизм лекарственного препарата (неспособность выводить реактивные метаболиты) у некоторых пациентов является триггером цитотоксической реакции в кератиноцитах на антигены лекарственных средств, опосредованной Т-клетками. CD8+Т-клетки были идентифицированы как важные медиаторы в образовании волдырей. Гранулизин, высвобождаемый цитотоксическими Т-клетками и натуральными киллерами, может играть роль в гибели кератиноцитов [8–10]. Известно также, что у детей причина развития ТЭН связана с генетической предрасположенностью организма к аллергическим реакциям на инфекционный процесс и назначаемые лекарственные препараты [11]. Значимость причинных факторов неодинакова в разных возрастных группах. У детей не исключается роль инфекции (вирусы простого герпеса I и II типов, аденовирус, цитомегаловирус, вирус Коксаки B5, энтеровирусы, вирус Эпштейн – Барр, вирусы гепатита A и B, кори, ветряной оспы, гриппа, паротита и др.). У взрослых пациентов большую роль играют лекарственные средства [12]. Причинно-значимыми препаратами для развития эпидермолитических побочных кожных ре-

акций являются антибиотики (аминопенициллины, пенициллины, реже фторхинолоны и др.), сульфаниламиды (ко-тримоксазол), нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен, индометацин, пироксикам, ацетилсалициловая кислота и др.), противосудорожные препараты (фенобарбитал, карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин), вакцины, парацетамол и др. [13]. По данным разных авторов, наиболее часто развитие синдрома Лайелла у детей вызывали противосудорожные препараты (карбамазепин, ламотрижин, фенитоин), реже – антибиотики (пенициллины, макролиды), нестероидные противовоспалительные препараты, парацетамол [14][1]. В настоящее время доказана связь генотипа HLA у пациентов с развившимся ССД/ТЭН к карбамазепину, фенитоину, ламотриджину, леветирацетаму [15].

Процесс может начинаться как обычная крапивница, торпидная к терапии антигистаминными средствами, что затрудняет своевременную диагностику [2]. Особенность клинических проявлений в дебюте заболевания характеризуется появлением фебрильной лихорадки (до 39–40 °С), резкой слабостью, болью в горле. В эритематозную стадию заболевания появляются распространенные (на лице, груди, спине) эритематозные пятна, которые в течение нескольких часов (или реже дней) превращаются в вялые тонкостенные, легко разрывающиеся пузыри (буллезная стадия заболевания), положительные симптомы Никольского и Асбо – Ганзена. Пузыри сливаются, при нарушении их целостности образуются обширные некротические поверхности, сопровождающиеся интоксикационным синдромом и явлениями сепсиса (десквамационная стадия заболевания). Обязательными признаками заболевания являются поражения слизистой оболочки полости рта (афтозный или язвенно-некротический стоматит), отмечается поражение половых органов (вагинит, баланопостит). Наиболее ранним признаком заболевания может быть геморрагический конъюнктивит с переходом в язвенно-некротический конъюнктивит.

По характеру течения выделяют молниеносную, острую и благоприятную формы ТЭН. Молниеносная форма ТЭН развивается в течение нескольких часов, протекает с нарушением сознания и почечной недостаточностью, с поражением кожи и слизистых до 90% поверхности тела. Летальность достигает 95%, смертность обусловлена развитием системных инфекций и полиорганной недостаточности. Острая форма ТЭН характеризуется некрозом кожи до 70% поверхности тела, летальность может достигать 60%. Возможно развитие симптомов церебральной, легочной, сердечной, почечной, печеночной недостаточности, сепсиса. Благоприятная форма ТЭН встречается реже (в 30% случаев), площадь поражения поверхности тела составляет не более 50%, в течение 3–6 нед. происходит обратное развитие патологического процесса [10].

Оптимальной шкалой оценки степени тяжести ТЭН является шкала SCORTEN (таблица 1), которая предлагает систематическую оценку семи независимых факторов риска в течение первых 24 ч после госпитализации пациента для определения риска летального исхода у конкретного больного [17].

Описание клинического случая

Приводим клиническое наблюдение ТЭН в педиатрической практике.

Пациентка Б., 13 лет, госпитализирована в реанимационное отделение ГАУЗ ОДКБ (Оренбург) с жалобами на распространенные высыпания в виде пузырей с прозрачным содержимым на коже туловища, лица и слизистой полости рта, заложенность носа, боль в горле при глотании, покраснение глаз, болезненность при прикосновении к кожным покровам и слизистым.

Анамнез жизни: девочка от 3-й беременности, протекавшей на фоне отягощенного акушерского анамнеза. Роды путем кесарева сечения, масса при рождении 3 565 г, длина 52 см. Профилактические прививки сделаны согласно Национальному календарю. Имеется отягощенная наследственность по эпилепсии по материнской линии. Аллергологический анамнез без особенностей. Лекарственная непереносимость не отмечалась.

Анамнез заболевания: с 2017 г. ребенок наблюдается неврологом, эпилептологом, диагноз: криптогенная генерализованная эпилепсия. В связи с возобновлением приступа судорог пациентка с 21.01.2022 г. по 31.01.2022 г. находилась на лечении в неврологическом отделении ГАУЗ ОДКБ, где ей проводилась противосудорожная терапия. 30.01.2022 г. был назначен новый противосудорожный препарат (ламотриджин) по 50 мг утром и 75 мг на ночь. Со слов мамы, 31.01.2022 г. у ребенка появились эритематозные высыпания на лице и руках, которые она связывала с приемом апельсинового сока. Пациентка осмотрена дерматологом, учитывая употребление апельсинового сока, выставлен диагноз: простой контактный дерматит. Консультация аллерголога не проводилась. Рекомендована гипоаллергенная диета, местно назначен спрей Неотанин. Противосудорожная терапия продолжена в прежнем объеме. 02.02.2022 г. (вторые сутки после приема ламотриджина) состояние ухудшилось, отмечалось усиление сыпи, выраженный зуд, повышение температуры тела до 39 ˚С. Мама самостоятельно дала аспирин, затем парацетамол и цетиризин. Вечером появилась припухлость губ и век, родители вызвали скорую медицинскую помощь. Ребенок был доставлен в педиатрическое отделение ГАУЗ ДГКБ. Учитывая начало заболевания с появления эритематозных высыпаний и последующим повышением температуры тела до фебрильной, предположено наличие вирусной инфекции. Назначена противовирусная терапия (умифеновир), ксилен (назальные капли), внутрь вальпроевая кислота, смекта; в/в капельно раствор натрия хлорида 0,9% 150 мл + 30 мг преднизолона 2 раза в день, в/м раствор хлорапирамина 2% по 1 мл 2 раза в день. В связи с ухудшением кожного синдрома 03.02.2022 г. девочка переведена в реанимационное отделение ГАУЗ ДГКБ, где продолжено лечение: в/в капельно раствор натрия хлорида 0,9% 50 мл + преднизолон 90 мг, в/в капельно раствор натрия хлорида 0,9% 1500 мл раствор глюкозы + 5% 1000 мл, в/в струйно хлорапирамин 2% 1 мл + раствор фуросемида 1% 20 мг; внутрь преднизолон 30 мг, уминофеновир, вальпроевая кислота, леветирацетам. Ламотриджин отменен на третьи сутки от появления клинических симптомов.

[1] Методические рекомендации по диагностике лекарственной аллергии. URL: https://raaci.ru/dat/pdf/KR/project_lek_2022.pdf (21.07.2024).

Таблица 1. Шкала оценки степени тяжести токсического эпидермального некролиза (SCORTEN)
Table 1. Toxic epidermal necrolysis severity rating scale (SCORTEN)

Факторы риска*	Баллы	
	0	1
	< 40 лет	≥ 40 лет
Сопутствующее онкологическое заболевание	нет	да
Частота сердечных сокращений, уд/мин	< 120	≥ 120
Содержание азота мочевины крови в сыворотке крови	≤ 28 мг/дл (10 ммоль/л)	> 28 мг/дл (10 ммоль/л)
Площадь поражения тела в первый день осмотра, %	< 10	≥ 10
Бикарбонат сыворотки	≥ 20 мЭкв/л (≥ 20 ммоль/л)	< 20 мЭкв/л (< 20 ммоль/л)
Глюкоза сыворотки крови	≤ 250 мг/дл (≤ 13,88 ммоль/л)	> 250 мг/дл (> 13,88 ммоль/л)

Примечание: * другие факторы риска указывают на более высокие баллы и более высокий уровень смертности (%) следующим образом: 0–1 – 3,2% (ДИ: от 0,1 до 16,7); 2 – 12,1% (ДИ: от 5,4 до 22,5); 3 – 35,3% (ДИ: от 19,8 до 53,5); 4 – 58,3% (ДИ: от 36,6 до 77,9); ≥ 5 – > 90% (ДИ: от 55,5 до 99,8), ДИ – доверительный интервал.

Рисунок 1. Объективные данные пациента при поступлении. Фото из личного архива автора
Figure 1. Objective patient's data at admission. Photo from the personal archive of author

04.02.22 г. появились вялые тонкостенные, легко разрывающиеся пузыри. По решению консилиума для дальнейшего лечения девочка реанимобилем переведена в реанимационное отделение ГАУЗ ОДКБ.

Объективные данные при поступлении 04.02.2022 г.: общее состояние тяжелое за счет интоксикации, кожного синдрома. Температура тела – 37,7 °С. Вес – 59,7 кг. Положение вынужденное. Сознание ясное. Менингиальной и очаговой симптоматики нет. Кожно-патологический процесс тяжелый, распространенный: на коже туловища, лица, верхних и нижних конечностей обильные эритематозно-папулезные высыпания, множественные пузыри, с прозрачным содержимым, часть пузырей самостоятельно вскрылись с образованием эрозивных участков, на ушных раковинах обрывки эпидермиса. На нижних конечностях (задней поверхности бедер) пузыри единичные, обширные (рис. 1). Симптом Никольского положительный. Губы сухие, отечные, по красной кайме губ обрывки эпидермиса, кровоточивость, в углах рта запекшаяся кровь. Веки отечные, глаза прикрыты, отделяемое серозное, поверхностная инъекция сосудов, конъюнктива гиперемирована, отечна, множественные кровоизлияния. Носовое дыхание затруднено, слизистое отделяемое в небольшом количестве. Дыхание везикулярное, частота дыхательных движений – 20/мин, хрипы не выслушиваются. Артериальное давление – 124/78 мм рт. ст., пульс (частота сердечных сокращений) – 110/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, средней громкости. Пищеварительная система: язык обложен густым белым налетом. На слизистой оболочке верхнего неба, зева везикулы с прозрачным содержимым. Живот не увеличен, нижний край печени выступает из-под края правой реберной дуги на 1 см. Стула на осмотре не было. Мочеиспускание: безболезненное, мочится по катетеру, моча светлая. Менструирует, выделения кровянистые в небольшом количестве.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований

В клиническом анализе крови от 05.02.2022 г. выявлены: лейкоцитоз 12,30 × 10^9/л, нейтропения – 33%, ускоренная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 15 мм/ч, снижение гемоглобина до 93 г/л. В контрольном анализе от 07.02.2022 г. сохраняется лейкоцитоз, ускорение СОЭ – 48 мм/ч, анемия – 82 г/л.

Биохимический анализ крови от 07.02.2022 г.: повышение щелочной фосфатазы – 186 Ед/л, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – 833,0 МЕ/л, мочевины – 8,2 ммоль/л; глюкозы – 6,6 ммоль/л, снижение альбумина – 31,2–26,9 г/л, остальные показатели (общий белок, электролитный баланс, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрасфераза (АЛТ), креатинфосфокиназа (КФК), общий билирубин, прямой билирубин, холестерин) в пределах нормы, С-реактивный белок и ревматоидный фактор отрицательные. Показатели гуморального звена иммунитета в пределах возрастной нормы. Общий IgE повышен до 296,0 МЕ/мл. Изменений в системе комплемента не выявлено.

Коагулограмма от 07.02.2022 г.: АПТВ (АЧТВ, активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время) – 45 с; международное нормализованное отношение (МНО) – 1,71; фибриноген – 1,80 г/л; процент протромбина по Квику – 55,20% (удлинено АЧТВ, увеличено МНО, гипофибриногенемия, процент по Квику уменьшен). В контрольной коагулограмме от 17.02.2022 г. все показатели в пределах нормы: АПТВ (АЧТВ) – 24 с; МНО – 1,10; фибриноген – 3,50 г/л; протромбин по Квику – 87,10%.

Проведены иммуноферментный анализ и диагностика с применением полимеразной цепной реакции с целью выявления вируса Эпштейн – Барр, цитомегаловируса, простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, маркеров к вирусным гепатитам В и С, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Результаты были отрицательными. Иммуноферментный анализ от 10.02.2022 г.: иммуноглобулины класса М к коронавирусу SARS-CoV-2 (сыворотка) не найдены.

Электроэнцефалография с нагрузочными пробами от 08.02.2022 г.: регистрировались умеренные диффузные изменения биопотенциалов головного мозга с замедлением корковой ритмики. Четкой локальной и межполушарной асимметрии не выявлено. Эпилептиформная активность не регистрировалась.

Был проведен консилиум специалистов.

Гастроэнтеролог: вторичная гастроэнтеропатия на фоне синдрома ТЭН. Рекомендовано продолжить получаемую терапию.

Нефролог: острое почечное повреждение; вероятно, токсического генеза, стадия олигурии. Показаний к заместительной почечной терапии в настоящее время нет. При нарастании степени азотемии, гипергидратации, электролитных нарушений должен решаться вопрос о проведении заместительной почечной терапии.

Невролог: криптогенная генерализованная эпилепсия. Продолжить прием вальпроевой кислоты по 750 мг × 2 раза в день – длительно, леветирацетама по 1250 мг × 2 раза в день – длительно.

Гематолог: нормохромная анемия тяжелой степени на фоне заболевания. Рекомендовано лечение основного заболевания – контроль общего анализа крови в динамике, при снижении гемоглобина ниже 80 г/л – переливание эритроцитарной взвеси.

Таким образом, с учетом клинико-анамнестических данных, результатов исследований, эффекта от проводимого лечения (системные глюкокортикостероиды) установлен клинический диагноз: токсический эпидермальный некролиз, вероятно, индуцированный приемом лекарственных средств (ламотриджин), площадь поражения кожи составила 90%. Высокий риск генерализованной бактериальной инфекции. Сопутствующий диагноз: криптогенная генерализованная эпилепсия. Острое почечное повреждение, вероятно, токсического генеза, стадия олигурии. Нормохромная анемия тяжелой степени тяжести. Вторичная синусовая тахикардия.

Пациентка продолжила лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии ГАУЗ ОДКБ (консилиум – телемедицина, индивидуальный протокол лечения). Ведение таких пациентов близко к интенсивной терапии в комбустиологии. Пациентка находилась на противопролежневом матрасе, строго соблюдались правила асептики и антисептики.

Девочка получала парентеральное питание (смесь Пептамен Юниор), обезболивающие препараты (трамадол, промедол) по потребности, инфузионную терапию по диурезу. В отделении реанимации лечение включало интенсивную инфузионно-трансфузионную терапию, корригирующую водно-электролитный и кислотно-щелочной баланс, антибактериальную, антикоагулянтную, стероидную и симптоматическую терапию. Проведено 4 курса плазмафереза, введен внутривенно-капельно иммуноглобулин (Привиджен) 10 г – 100 мл № 4. Продолжена противосудорожная терапия вальпроевой кислотой и леветирацетамом.

Местное лечение включало спрей «Оксикорт» на всю поверхность пораженного кожного покрова, стерильное обертывание с Воскопраном, для обработки эрозивных пораженных участков кожи – 0,05% водный раствор хлоргексидина, для обработки слизистых ротовой полости и области промежности – спрей «Мирамистин», на сухие корки губ – крем «Бепантен», раствор глицерина для обработки слизистых губ, в носовые ходы местно на участки эрозий – маслянный раствор витамина А. В оба глаза местно капли: тобрамицин 0,3% + дексаметазон 0,1% по 2 капли 4 раза в сутки, гидрокортизоновая 1% мазь за веко 4 раза в сутки.

Состояние больной стабилизировалось до средней тяжести. 28.03.2022 г. пациентка переведена в отделение для долечивания. На фоне лечения состояние улучшилось, ребенок на 34-й день болезни выписан на амбулаторный этап.

Анализ данного клинического случая демонстрирует, что индуцированный лекарственными средствами ТЭН может встретиться в практике врача-педиатра, но отмечаются трудности своевременной диагностики, связанные с особенностями начальных клинических проявлений заболевания, при этом большое внимание необходимо уделять детализации анамнеза со стороны врачей любой специальности. При подозрении на развитие синдрома Лайелла пациент должен быть немедленно госпитализирован.

Представляя данный клинический случай, важно обратить внимание врачей-педиатров на своевременную диагностику тяжелых заболеваний токсико-аллергиче-

ского характера, а также охарактеризовать необходимый объем медицинской помощи. Лечение больных с ТЭН идентично таковому при ожоговых состояниях. Актуальность проблемы ТЭН связана с тяжестью осложнений и высоким риском летального исхода, особенно при запоздалой диагностике. Усугубляет прогноз отсутствие единого подхода к лечению и необходимость применения персонализированной стартовой терапии. Профилактика синдрома Лайелла заключается в недопустимости полипрагмазии в реальной клинической практике.

С целью сохранения настороженности и раннего выявления ТЭН следует отметить, что в группе противосудорожных средств наибольшим риском в отношении развития ССД – ТЭН обладает ламотриджин [16]. Пациентам, получающим ламотриджин, необходимо объяснить, что в случае возникновения поражений на коже или слизистых оболочках и необъяснимой лихорадки необходимо незамедлительно обратиться за медицинской помощью. При подозрении на синдромы Лайелла или Стивенса – Джонсона препарат должен быть отменен[2] , так как жизненный прогноз напрямую зависит от экспозиции препаратом [17].

Литература / References

1. Луткова Т.С., Карзакова Л.М., Ухтерова Н.Д., Журавлёва Н.В., Андреева Н.П., Кудряшов С.И. и др. Описание клинического случая синдрома Лайелла у ребенка. *Acta medica Eurasica*. 2019;(3):15–23. URL: http://acta-medica-eurasica.ru/single/2019/3/3 (04.03.2025).
   Lutkova T., Karzakova L., Ukhterova N., Zhuravleva N., Andreeva N., Kudryashov S. et al. Description of a clinical case of Lyell's syndrome in a child. *Acta medica Eurasica*. 2019;(3):15–23. (In Russ.). URL: http://acta-medica-eurasica.ru/single/2019/3/3 (04.03.2025).
2. Тезяева С.А., Млинник Р.А., Дегтярева С.Ф., Вагитова Т.В., Никольский В.О. Синдром Лайелла как редкое осложнение медикаментозной терапии. *Журнал МедиАль*. 2015;2(16):42–45.
   Tezjaeva S.A., Mlinnik R.A., Degtjareva S.F., Vagitova T.V., Nikol'skij V.O. Sindrom Lajella kak redkoe oslozhnenie medikamentoznoj terapii. *Zhurnal MediAl'*. 2015; 2(16): 42–45.(In Russ).
3. Жерносек В.Ф., Дюбкова Т.П. Клиническая классификация и критерии диагностики синдрома Стивенса – Джонсона – токсического эпидермального некролиза у детей: обзор иностранной литературы. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2014;5(1):118–133.
   Zhernosek V.F., Djubkova T.P. Klinicheskaja klassifikacija i kriterii diagnostiki sindroma Stivensa – Dzhonsona – toksicheskogo jepidermal'nogo nekroliza u detej: obzor inostrannoj literatury. *Pediatrija. Vostochnaja Evropa*. 2014;5(1):118–133.(In Russ.).
4. Hsu D.Y., Brieva J., Silverberg N.B., Paller A.S., Silverberg J.I. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2017;76(5):811–817. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.12.024
5. Ильина Н.И., Латышева Т.В., Мясникова Т.Н., Лусс Л.В., Курбачева О.М., Ерохина С.М. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей (Часть 1). *Российский аллергологический журнал*. 2013;5:27–40.
   Ilyina N.I., Latysheva T.V., Myasnikova T.N., Luss L.V., Kurbacheva O.M., Erokhina S.M. Drugallergy. Recommendations for clinicians (Part 2). *Russian Journal of Allergy*. 2013;5:27–40. (In Russ.).
6. Межирова Н.М., Баева С.И., Азарокова А.М. Особенности течения и лечения синдрома Лайелла. *Медицина неотложных состояний*. 2011;5:36–38.
   Mezhirova N.M., Baeva S.I., Azarokova A.M. Osobennosti techenija i lechenija sindroma Lajella. *Medicina neotlozhnyh sostojanij*. 2011;5:36–38. (In Russ.).
7. Marxer C., Frey N., Bircher A. Survival after Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis: A UK-based Cohort Study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2020;141(6):1016–1022. https://doi.org/10.1016/j. jid.2020.09.034
8. Downey A., Jackson C., Harun N., Cooper A. Toxic epidermal necrolysis: Review of pathogenesis and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(6):995–1003. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.09.029
9. Fakoya A.O.J., Omenyi P., Anthony P. et al. Stevens – Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis; Extensive Review of Reports of Drug-Induced Etiologies, and Possible Therapeutic Modalities. *Open Access Maced. J. Med. Sci.*.2018; 6 (4): 730–738. https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.148
10. Schwartz R.A., McDonough P.H., Lee B.W. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2013;69(2):173.e1–13; quiz 185–186. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.05.003
11. Давыдова З.В., Соболев А.В., Соколова О.В. Синдром Лайелла: сложности диагностики. *Педиатр*. 2018;9(5):115–119. https://doi.org/10.17816/PED95115-119
    Davydova Z.V., Sobolev A.V., Sokolova O.V. Layell syndrome: difficulties of diagnostics. *Pediatrician* (St. Petersburg). 2018;9(5):115–119. https://doi.org/10.17816/PED95115-119
12. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Синдром Лайелла у детей – клинические проявления, лечение. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(1):99–102. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-99-102
    Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. Lyell's syndrome in children – clinical https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-99-102
13. Дюбкова Т.П., Жерносек В.Ф. Синдром Стивенса – Джонсона – токсический эпидермальный некролиз у детей. Минск: РИВШ; 2013:205.
    Djubkova T.P., Zhernosek V.F. Sindrom Stivensa – Dzhonsona – toksicheskij jepidermal'nyj nekroliz u detej. Minsk: RIVSh; 2013:205. (In Russ.).
14. Ferrándiz-Pulido C., García-Fernández D., Domínguez-Sampedro P. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of the experience with paediatric patients in a University Hospital. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2011;(25):1153–1159. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03935.x
15. Capule F., Tragulpiankit P., Mahasirimongkol S., Jittikoon J., Wichukchinda N., Alentajan-Aleta L.T. et al. HLA-A*24:07 as a potential biomarker for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in Filipino patients. *Pharmacogenomics*. 2021;22(8):465–472. https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0191
16. Bastuji-Garin S., Fouchard N., Bertocchi M., Roujeau J.C., Revuz J., Wolkenstein P. SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J. Invest. Dermatol*. 2000;(115):149–153. https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000. 00061.x.
17. Schlienger R.G., Shapiro L.E., Shear N.H. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions. *Epilepsia*. 1998;39:22–26. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01681.x

[2] Lamotrigine: prévenir les effets indésirables cutanés graves. Le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique: portal. URL: https://www.cbip.be/fr/lamotrigine-prevenir-les-reactions-cutanees-graves/ (04.06.2025).

Информация о вкладе авторов

Алеманова Г.Д. – обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала, написание рукописи.

Попова Л.Ю. – обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала, утверждение рукописи для печати.

Кириченко О.В. – обзор публикаций по теме статьи, подготовка рукописи к печати.

Погребнова Е.И. – обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Galina D. Alemanova – examination and treatment of patients, collection of clinical material, writing of a manuscript;

Larisa Yu. Popova – examination and treatment of patients, collection of clinical material, approval of the manuscript for printing;

Olga V. Kirichenko – review of publications on the topic of the article, preparation of the manuscript for publication;

Elena I. Pogrebnova – examination and treatment of patients, collection of clinical material.

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

Сведения об авторах

Алеманова Галина Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра детских болезней, ОрГМУ Минздрава России, Оренбург, Россия, http://orcid.org/0000-0002-6687-892X.

E-mail: galina.alemanova@bk.ru.

Попова Лариса Юрьевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней, ОрГМУ Минздрава России, Оренбург, Россия, http://orcid.org/0000-0001-6306-7104.

E-mail: docpopova@vandex.ru.

Кириченко Ольга Вадимовна, ассистент, кафедра детских болезней, ОрГМУ Минздрава России, Оренбург, Россия, http://orcid.org/0009-0000-9815-3619.

E-mail: olya.kirichenko.2019@bk.ru.

Погребнова Елена Ивановна, врач-аллерголог-иммунолог высшей категории, ГАУЗ ОДКБ, Оренбург, Россия.

E-mail: e-pogrebnova@mail.ru.

Кириченко Ольга Вадимовна,

e-mail: olya.kirichenko.2019@bk.ru.

Поступила 15.09.2024;
рецензия получена 04.12.2024;
принята к публикации 26.02.2025.

Information about the authors

Galina D. Alemanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Children's Diseases, OrSMU, Orenburg city, Russia, http://orcid.org/0000-0002-6687-892X.

E-mail: galina.alemanova@bk.ru.

Larisa Yu. Popova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases, OrSMU, Orenburg city, Russia, http://orcid.org/0000-0001-6306-7104.

E-mail: docpopova@vandex.ru.

Olga V. Kirichenko, Assistant Professor, Department of Children's Diseases, OrSMU, Orenburg city, Russia, http://orcid.org/0009-0000-9815-3619.

E-mail: olya.kirichenko.2019@bk.ru.

Elena I. Pogrebnova, Allergist-immunologist of the highest category, Regional Children's Clinical Hospital, Orenburg city, Russia.

E-mail: e-pogrebnova@mail.ru.

Olga V. Kirichenko, e-mail: olya.kirichenko.2019@bk.ru.

Received 15.09.2024;
review received 04.12.2024;
accepted for publication 26.02.2025.

(cc) BY 4.0

https://doi.org/10.29001/1850-9466-2023-572
УДК 616.8-008.64-06:616.1]-055.2-058

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в женских популяциях в зависимости от психосоциальных факторов с позиции исследований депрессии

М.М. Каюмова, М.И. Бессонова, Е.И. Гакова, А.М. Акимов, Е.В. Акимова

Тюменский кардиологический научный центр – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
(Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского НИМЦ),
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Аннотация

Анализ литературных данных продемонстрировал однонаправленные тенденции в отношении рисков развития кардиоваскулярной патологии, ассоциированных с депрессией, а также значительную распространенность факторов психоэмоционального напряжения, в частности депрессии, преимущественно в женских популяциях. Показано, что такие тенденции, вероятно, связаны как с физиологическими особенностями женского организма, так и с вариациями выражения депрессии / большой депрессии, в свою очередь влияющими на сердечно-сосудистые риски. В соответствии с этой парадигмой в целях улучшения профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в различных регионах необходимо создание инфраструктуры, способной в зависимости от региональных особенностей обеспечить для всех категорий населения доступность информационно-образовательных технологий, соответствующего консультирования по определению и мониторированию психосоциальных факторов (ПСФ) риска.

Ключевые слова: кардиоваскулярный риск; депрессия; женщины.

Финансирование: финансовая поддержка отсутствует.

Для цитирования: Каюмова М.М., Бессонова М.И., Гакова Е.И., Акимов А.М., Акимова Е.В. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в женских популяциях в зависимости от психосоциальных факторов с позиции исследований депрессии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(2):183–190. https://doi.org/10.29001/1850-9466-2023-572

Каюмова Марина Михайловна, e-mail: kayumova@infarkta.net.

https://doi.org/10.29001/1850-9466-2023-572

Risk of cardiovascular diseases in female populations depending on psychosocial factors from the perspective of depression researchh

Marina M. Kayumova, Marina I. Bessonova, Ekaterina I. Gakova, Alexander M. Akimov, Ekaterina V. Akimova

Tyumen Cardiology Research Center – branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tyumen Cardiology Research Center – branch of the Tomsk NRMC), 111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

Abstract

An analysis of the literature data showed unidirectional trends in the risks of developing cardiovascular pathology associated with depression, as well as a significant prevalence of factors of psycho-emotional stress, in particular depression, mainly in female populations. It has been shown that such trends are probably related both to the physiological characteristics of the female body and to variations in the expression of depression/major depression, which in turn affect cardiovascular risks. In accordance with this paradigm, to improve the prevention of cardio-vascular diseases (CVD) in various regions, it is necessary to create an infrastructure that can ensure the availability of information and educational technologies and appropriate advice on identifying and monitoring psychosocial risk factors (PRF) for all categories of the population, depending on regional characteristics.

Keywords: cardiovascular risk; depression; women.

Funding: the work was carried out without the use of grants or financial support from public, non-profit and commercial organizations

For citation: Kayumova M.M., Bessonova M.I., Gakova E.I., Akimov A.M., Akimova E.V. Risk of cardiovascular diseases in female populations depending on psychosocial factors from the perspective of depression research. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicin*e. 2025;40(2): 183–190. https://doi.org/10.29001/1850-9466-2023-572

Последние десятилетия XX в. явились стартом для возникшей проблемы роста распространенности и дальнейшего прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые и до настоящего времени являются наиболее значимыми как для медицинской науки, так и для практического здравоохранения. С этого периода и на протяжении более полувека ССЗ являются ведущей причиной общей смертности на большей части мирового пространства, в том числе и в экономически развитых странах [1, 2]. Широко используемая в научно-практических исследованиях концепция, известная как концепция факторов риска (ФР), еще в конце прошлого века признана доказанной научной основой превентивной кардиологии. Концепция ФР послужила научной базой для эффективного внедрения как популяционной стратегии, так и стратегии высокого риска, представляя собой фундамент для профилактики многих многофакторных и однофакторных программ первичной кардиоваскулярной профилактики [3]. При этом фундаментальные эпидемиологические исследования второй половины XX в. продемонстрировали роль преимущественно конвенционных ФР в развитии кардиоваскулярной патологии [4].

В области медицинской науки с конца XIX в. и включая первую половину XX в., превалировала парадигма о доминирующей позиции бихевиоризма. Эта парадигма предполагала наблюдение только внешнего поведения изучаемого объекта, не включающего психические компоненты. В то же время в области кардиологии в результате анализа крупных эпидемиологических проектов была продемонстрирована обусловленность рисков развития ССЗ вследствие воздействия конвенционных ФР менее чем в 50% случаев [4]. В связи с этим американскими исследователями была рассмотрена дилемма о возможности влияния на кардиоваскулярные риски и других, неконвенционных факторов, которые могли бы объяснить такие высокие уровни сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Предложенная гипотеза в дальнейшем была протестирована во многих эпидемиологических исследованиях [4, 6–8]. В 90-х гг. XX в. методологическим прорывом в области медицины явилась биопсихосоциальная модель G. Engel. В рамках модели для правильной трактовки этиологии соматических заболеваний была продемонстрирована необходимость изучения взаимовлияния не только биологических, но и психосоциальных факторов (ПСФ) [5]. Вместе с тем, в соответствии с научной концепцией ФР ССЗ, было показано, что неконвенционные факторы (ПСФ) риска, наряду с конвенционными факторами, также вносят существенный вклад в риск развития кардиоваскулярных заболеваний [9–19]. Актуальность исследования ПСФ как наиболее значимой составляющей неконвенционных ФР ССЗ продемонстрировали результаты значительного количе-

ства крупных эпидемиологических программ. Так, было доказано, что научное обоснование от 25 до 50% случаев развития ишемической болезни сердца (ИБС) оказалось возможным только с применением такого подхода, то есть с помощью выявления профиля ПСФ в популяции [20–23]. Накоплены достаточно объемные материалы о воздействии на развитие ССЗ разнообразных факторов личностного, семейного, социального, профессионального характера [23–28]. При этом было продемонстрировано, что наибольшее значение в развитии кардиоваскулярной патологии имеют факторы психоэмоционального напряжения [11, 12, 14, 15].

Одним из наиболее масштабных исследований, где была доказана взаимосвязь между стрессом и развитием кардиоваскулярной патологии, явилось исследование INTERHEART. По результатам этого исследования, включившего в себя 5 континентов и 52 страны, было показано, что 90% вклада по атрибутивному риску развития острой кардиоваскулярной патологии определяется 9 модифицируемыми ФР. При этом было установлено, что независимо от возраста, пола, национальности, территории и социально-экономического статуса страны, депрессия / стресс занимают 3-е место в иерархии ФР ССЗ. Что показательно, в исследования INTERHEART значимость ПСФ в развитии инфаркта миокарда опережала ведущие традиционные ФР – центральное ожирение и артериальную гипертензию. Психосоциальный кластер, анализируемый в этом исследовании, показал повышение шансов на развитие инфаркта миокарда в 2,5 раза, что оказалось сопоставимым с шансами, установленными для сахарного диабета [14].

Анализ работ, демонстрирующих наличие ассоциаций распространенности ССЗ как с высоким уровнем депрессии в популяциях, так и с другими ПСФ, показал, что негативное влияние ПСФ риска реализуется не только на организменном, но и на поведенческом уровне [28, 29]. Результатами проведенных исследований доказано проявление синдрома дезадаптации посредством длительного психоэмоционального перенапряжения, который на биологическом уровне реализуется изменениями гемодинамики с нарушением функции тромбоцитов, ростом активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с иммунной активацией, а также эндотелиальной дисфункцией [20]. Эти патологические изменения предопределяют атерогенный сдвиг спектра липопротеидов, рост концентрации циркулирующего норадреналина, приводящий к дисфункции барорецепторов, повышению артериального давления, увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) и вариабельности интервала QT [21]. Исследования показали связь этого вегетативного дисбаланса и, соответственно, патофизиологических сдвигов с неблагоприятным прогнозом у пациентов с наличием сердечно-сосудистой патологии [30].

Нарушение функции тромбоцитов является еще одним объяснением высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с наличием хронического психоэмоционального стресса. По данным некоторых исследований, за счет нарушения обмена серотонина и снижения синтеза оксида азота происходит повышение активации тромбоцитов [31]. Было доказано, что депрессия связана с увеличением частоты развития эндотелиальной дисфункции, причем в группе молодых и здоровых лиц это регистрируется значительно чаще [32]. В то же время дисфункция эндотелия, проявляющаяся в адгезии тромбоцитов и лейкоцитов, клеточной пролиферации стенок сосудов, вазоконстрикции, по данным многих исследований, указывает на ранний атеросклероз [33]. Установлено, что у пациентов с наличием ПСФ и сердечно-сосудистой патологии найдены иммунологические нарушения с увеличением уровней цитокинов, что может приводить к развитию и прогрессированию атеросклероза, причем такая ситуация, вероятно, является закономерной в связи с идентификацией атеросклероза в настоящее время в качестве воспалительного процесса [34].

В начале второй декады XXI в. в Европейские рекомендации по кардиоваскулярной профилактике были внесены ПСФ, где кроме других личностных характеристик (враждебности, типа личности Д, аффективных состояний, вызванных рабочей и домашней нагрузкой) к ним отнесли и тревожно-депрессивные расстройства [35]. Вторая половина XX в. и два первых десятилетия нынешнего века были насыщены последовательным накоплением научных фактов по распространенности и сердечно-сосудистым рискам ПСФ. Такие исследования касались изучения эпидемиологического профиля ПСФ в различных популяциях и их воздействия на формирование ситуации по распространенности ССЗ в разных странах и регионах [9, 11, 14, 15, 18, 19, 21, 22].

Одним из ключевых ПСФ развития ССЗ являются депрессивные расстройства [19]. За последние 30 лет на пике исследований, находящихся в зоне изучения ПСФ риска ССЗ, особенно касающихся женских популяций, находится депрессия [15, 17, 20, 21, 27, 29]. В результате к настоящему моменту имеются серьезные доказательства влияния депрессии на заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых причин посредством как прямых патофизиологических, так и поведенческих механизмов [36]. Немаловажная патогенетическая роль для развития депрессии отводится субклиническому воспалению и эндотелиальной дисфункции [32]. Однако если влияние депрессивных симптомов и большой депрессии на развитие ССЗ сегодня является доказанным, то связь депрессии с ранним атерогенезом, особенно у женщин, является менее известной [31]. Вместе с тем некоторые исследователи показали влияние депрессивных симптомов у пожилых женщин на уровень артериального давления [6].

Депрессия признана к настоящему времени одним из наиболее изученных и в то же время наиболее распространенных ПСФ риска в кардиологии [21, 26, 27]. При этом в кардиологической практике диапазон исследования депрессии полностью включает в себя ее разнообразную симптоматику – от большой депрессии до субклинических вариантов [23]. Среди пациентов, страдающих ИБС, депрессивные расстройства выявляются в одной пятой части случаев с тенденцией существенного роста после перенесенного инфаркта миокарда [26]. По данным кросс-секционных исследований, после острого инфаркта миокарда депрессия трижды превышает показатель ее распространенности в общей популяции [21].

По результатам других авторов, у больных с установленным диагнозом ИБС депрессия встречается в диапазоне от 15 до 25% случаев. В то же время депрессивные симптомы имеют место у 40–60% пациентов [26]. Таким образом, вследствие анализа данных многочисленных исследований (клинических, патофизиологических, эпидемиологических), которые продемонстрировали ассоциации распространенности кардиоваскулярной патологии

https://doi.org/10.29001/1850-9466-2023-572

и смертности от нее с высоким уровнем депрессии, в последние клинические рекомендации США по недостаточности кровообращения скрининг и лечение депрессии были внесены в качестве стандарта [2].

Согласно определению, депрессия представляет собой психическое заболевание, но вместе с тем в отличие от других психических расстройств депрессия играет «исключительно социальную роль» [35]. Нельзя не отметить, что большинство неблагоприятных психологических состояний здоровья намного чаще встречаются у женщин. К настоящему времени доказано, что среди женщин разнообразные фобические, панические и депрессивные расстройства выявляются в два раза чаще. Как на популяционном уровне, так и среди кардиологических больных депрессия вдвое превалирует у женщин относительно мужчин [26, 27, 29].

Хотя прямые механизмы развития аффективных состояний окончательно не исследованы, показано, что возможные биологические пути могут являться реакцией нейроэндокринного стресса, сопровождающегося укорочением теломер, резистентностью к инсулину и окислительным стрессом. С помощью метелирования ДНК психоэмоциональные расстройства могут также вызывать изменения в уровне экспрессии генов [6]. Результаты других исследований также продемонстрировали роль генетических факторов в развитии психологического дистресса. Так, по данным A. Borkowska и соавт., выявлены ассоциации полиморфизмов гена 5-HTTLPR с большой депрессией у пациентов с наличием высокого кардиоваскулярного риска и ожирения. В этом же исследовании была доказана выдвинутая ранее гипотеза об участии механизмов репарации ДНК в патогенезе депрессивных расстройств [12].

Результаты эпидемиологических исследований показали варьирование распространенности депрессии в женских популяциях в пределах от 8 до 16% случаев [19]. Анализ данных, полученных на репрезентативных выборках женского городского населения в возрастной категории от 45 до 69 лет по трем странам Восточной Европы (Россия, Польша, Чехия), выявил ее наибольшую распространенность у российских женщин. Так, распространенность депрессии в большей степени определялась у женщин, проживающих в Российской Федерации (44%), некоторое снижение отмечалось в Польше (40%), еще более выраженное снижение в Чехии (34%). Между тем было показано, что выявленный уровень депрессии демонстрирует преимущественно психологический дистресс, в результате чего экстраполировать эти данные на весь диапазон депрессивной симптоматики, включая и высокий уровень депрессии, следует с осторожностью [9]. Кроме того, различия в частоте выявления депрессии в популяционных исследованиях также объясняются этнической принадлежностью и молодым возрастом [6, 11, 37]. Так, наиболее высокая распространенность большой депрессии имела место у лиц белой расы в молодых возрастных группах от 20 до 34 лет [37]. Подобная тенденция была продемонстрирована и в других наблюдениях [22, 27, 29]. Согласно результатам недавно проведенных исследований, пандемия COVID-19 была ассоциирована с высоким риском ухудшения психического здоровья в различных группах населения. Анализ распространенности депрессии у беременных женщин, а также у женщин в послеродовом периоде в Китае во время пандемии COVID-19 показал, что депрессивная симптоматика была выявлена более чем у четверти беременных. Наиболее высокому риску развития депрессии оказались подвержены женщины, пренебрегающие регулярными осмотрами врача [38].

Согласно клиническим исследованиям, установлено, что женщины старших возрастных групп являются наиболее уязвимыми для развития и прогрессирования депрессивного расстройства [26]. В этом случае меняющаяся гормональная среда у женщин в период перехода к менопаузе приводит к ухудшению профиля ФР ССЗ и росту распространенности депрессивных расстройств. Такие данные были получены и в рамках проспективного многоцентрового исследования SWAN по изучению женского здоровья в разных странах, которое было посвящено оценке состояния здоровья и психологических факторов у женщин этой возрастной категории [39]. В другом когортном исследовании авторы продемонстрировали независимую связь депрессивных расстройств с прогрессированием субклинического атеросклероза у женщин среднего возраста. Было показано, что при проведении ранней профилактики сердечно-сосудистой патологии у женщин симптомы депрессии могут оказаться потенциально модифицируемым ФР [17].

Первоначально в большинстве научных работ депрессия рассматривалась как возможный ФР развития ИБС. При этом продольные исследования постоянно демонстрировали, что при ее высоком уровне значительно чаще определяется взаимосвязь с сердечно-сосудистой патологией [39, 40]. По результатам INTERHEART, которые базировались на данных анализа исследований 52 стран, депрессия является независимым фактором кардиоваскулярного риска, а также одним из девяти факторов, обусловливающих более 90% риска развития инфаркта миокарда [14]. По данным анализа проспективного исследования на женской когорте The Nurses' Health Study, депрессия в 1,5 раза увеличивала риск смерти в результате ишемии миокарда среди женщин-сестер в возрастной категории от 30 до 55 лет [17]. Риски сердечно-сосудистой смерти у женщин с большой депрессией показаны и в ряде других исследований [18, 21]. При этом отсутствие взаимосвязи депрессии и ССЗ оппоненты объясняют недостаточной степенью выраженности депрессии либо нестандартным способом регистрации депрессивных расстройств, а также недостаточно длительным периодом проспективного наблюдения. Однако у женщин не только высокие уровни депрессии, но и умеренные ее формы в большинстве случаев имели устойчивые взаимосвязи с развитием сердечно-сосудистой патологии, кардиоваскулярной и общей смертностью. В то же время цереброваскулярные риски регистрировались у женщин лишь при большой депрессии [11].

Анализ результатов эпидемиологического исследования стресса на рабочем месте в Великобритании продемонстрировал более высокие уровни депрессии, которые оказались связанными с предпринимаемыми большими усилиями в условиях повышенных требований на работе в селективной выборке сотрудников университетов по сравнению с общей популяцией. Авторы предположили, что на основании полученных данных при проведении превентивных вмешательств вместо попыток изменения характеристик работы следует выявить лиц из группы риска в этой категории населения и помочь им принять соответствующие позитивные решения для преодоления трудностей [41]. При этом более высокая распространен-

ность стресса на рабочем месте среди женщин объяснялась большой нагрузкой, обусловленной неквалифицированным трудом в сочетании с высокими уровнями депрессии, что укладывалось в модель профессионального стресса Р. Карасека [42].

Согласно данным многочисленных кросс-секционных и проспективных исследований, у женщин с наличием ПСФ риска ССЗ наличие стресса в семье часто было связано с болезнью или смертью родственников. С ростом уровней депрессии увеличивалось число конфликтов в семье, а в этой связи чаще наблюдалось изменение семейного положения, реже имелась возможность для семейного отдыха. Эти данные очень важны, поскольку у женщин с депрессией, не имеющих возможности отдыха дома, снижалась социальная интеграция, а конфликты в семье оказались ассоциированными с высоким риском инфаркта миокарда и инсульта [43]. По данным M. Blom и соавт., стресс на рабочем месте не оказывал существенного влияния на социальные отношения у женщин. В то же время значительное воздействие на эти отношения у женщин оказывал семейный стресс. Эти результаты предполагают, что семейный стресс требует дальнейшего изучения не только как независимый, но и как интерактивный ФР ИБС для женщин [44].

Гендерные роли и социальные традиции, которые рассматривают женщину как жену с соответствующей нагрузкой, могут сказываться на развитии стресса в семье, а конфликт между работой и семейными обязанностями усиливает этот патологический паттерн у лиц с негативными аффектами [45]. Вследствие этого современные данные научных исследований при расчетах стратификации риска развития ССЗ диктуют необходимость учитывать не только факторы образа жизни в женских популяциях, но и факторы хронического социального стресса [39, 50]. Такая необходимость обусловлена также исследованиями, которые продемонстрировали более высокий риск развития стабильной стенокардии у женщин с доминированием ролевой функции, сопряженной с повышенными обязательствами по отношению к членам семьи [46].

Итак, среди зарубежных популяционных программ имеется значительное число крупных исследований, касающихся распространенности ПСФ и их кардиоваскулярных рисков в женских популяциях Европы, США, Китая и развивающихся стран [6, 7, 11, 17, 38, 39, 47–49]. Что касается отечественных эпидемиологических исследований, результаты по изучению ПСФ среди женщин России были представлены в рамках программ ВОЗ «MONICA-психосоциальная» и HAPIEE по новосибирской популяции. Эти данные с некоторыми вариациями оказались сопоставимыми с результатами, полученными на женской популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири – Тюмени [24, 27].

Высокий уровень депрессии у женщин г. Тюмени сопровождался тенденцией к увеличению стресса в семье и на работе. При этом основными стрессорами служили следующие параметры: увеличение динамики семейного положения, заработной платы и «других» изменений на рабочем месте за последние 12 мес. В то же время к стрессовым факторам относились перемены на рабочем месте, частая смена руководства, а также конфликты с начальством / подчиненными. Такую ситуацию у женщин с высоким уровнем депрессии авторы считают закономерной и объясняют ее тем, что женщины не могут управлять событиями, происходящими в семье и на работе, от чего их сопротивляемость жизненным трудностям снижается. Между тем такое положение дел связано с невозможностью что-либо изменить при меняющихся внешних обстоятельствах, а также с выбором пассивной позиции в конфликтах как с начальством, так и с подчиненными [9, 24].

При исследовании стресса на рабочем месте у женщин новосибирской популяции были получены сопоставимые результаты. В г. Новосибирске лица с высоким уровнем депрессии чаще отмечали, что уменьшили выполнение дополнительной работы; они указывали, что работа им не очень нравится. Также было установлено более выраженное снижение трудоспособности и ответственности на работе в последний годовой период [27].

Таким образом, анализ литературных данных продемонстрировал однонаправленные тенденции в отношении ассоциированных с депрессией рисков развития кардиоваскулярной патологии, а также значительную распространенность факторов психоэмоционального напряжения, в частности депрессии, преимущественно в женских популяциях. Показано, что такие тенденции, вероятно, связаны как с физиологическими особенностями женского организма, так и с вариациями выражения депрессии / большой депрессии, в свою очередь влияющими на сердечно-сосудистые риски. Вместе с тем, согласно известной концепции ФР, закономерности, полученные в отношении эпидемиологической ситуации и профиля ФР ССЗ в каком-либо географическом регионе, не могут быть перенесены на другой географический регион и не могут служить научной базой для эффективного внедрения превентивных мероприятий в иных социально-экономических условиях жизни населения [4, 50].

В связи с установленной большинством исследователей высокой распространенностью ПСФ среди женщин изучение популяционных закономерностей распространенности ПСФ и ассоциированных с этим кардиоваскулярных рисков приобретает все большую актуальность. В соответствии с этой парадигмой в целях улучшения профилактики ССЗ в различных регионах необходимо создание инфраструктуры, способной обеспечить для всех категорий населения в зависимости от региональных особенностей доступность информационно-образовательных технологий, соответствующего консультирования по определению и мониторированию ПСФ риска [50].

Литература / References

1. Гаврилов Д.В., Гусев А.В., Никулина А.В., Кузнецова Т.Ю., Драпкина О.М. Правильность оценки сердечно-сосудистого риска в повседневной клинической практике. *Профилактическая медицина*. 2021;24(4):69–75.
   Gavrilov D.V., Gusev A.V., Nikulina A.V., Kuznetsova T.Yu., Drapkina O.M. Accuracy of cardiovascular risk assessment in routine clinical practice. *Preventive medicine*. 2021;24(4):69–75. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/profmed20212404169
2. Мамедов М.Н., Митченко Е.И., Серпитис П., Камилова У.К., Цинамдзгвришвили Б.В., Сейсембеков Т.З. и др. Обновленные европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Аналитический обзор. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2022;10(33):4–11.
   Mamedov M.N., Mitchenko E.I., Serpitis P., Kamilova U.K., Tsinamdzgvrishvili B.V., Seisembekov T.Z. et al. Updated European recommendations for the prevention of cardiovascular diseases. Analytical review. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2022;10(33):4–11. (In Russ.). https://doi.org/10.24412/2311-1623-2022-33-4-11
3. Оганов Р.Г, Погосова Г.В., Шальнова С.А., Деев А.Д. Депрессивные расстройства в общемедицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога. *Кардиология*. 2005;8:38–44.
   Oganov R.G., Pogosova G.V., Shalnova S.A., Deev A.D. Depressive disorders in general medical practice according to the KOMPAS study: a cardiologist's view. *Cardiology*. 2005;8:38–44. (In Russ.).
4. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M.S. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e58. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659
5. Engel G. The clinical application of the biopsychosocial model. *Am. J. Psychiatry*. 1980;137:535–544. https://doi.org/10.1176/ajp.137.5.535
6. Okereke O., Manson J.E. Psychosocial factors and cardiovascular disease risk: An opportunity in women's health. *Circulation Research*. 2017;120(12):1855–1856. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311113
7. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937–952. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9
8. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Bäck M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur. Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484
9. Акимов А.М. Параметры основных стрессовых событий в молодом возрасте по данным кросс-секционных эпидемиологических исследований. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3660.
   Akimov A.M. Parameters of stressful events at a young age (data of cross-sectional epidemiological studies). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3660. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3660
10. Pah A.M., Buleu NF, Tudor A. Evaluation of psychological stress parameters in coronary patients by three different questionnaires as prerequisite for comprehensive rehabilitation. *Brain Sci*. 2020;10(5):2076–3425. https://doi.org/10.3390/brainsci10050316
11. Wassertheil-Smoller S., Shumaker S., Ockene J. depression and cardiovascular sequelae in postmenopausal women. The Women's Health Initiative (WHI). *Arch. Intern. Med*. 2004;164:289–298. https://doi.org/10.1001/archinte.164.3.289
12. Borkowska A., Bieliński M., Szczęsny W., Szwed K., Tomaszewska M., Kałwa A. et al. Effect of the 5-HTTLPR polymorphism on affective temperament, depression and body mass index in obesity. *J. Affect Disord*. 2015;184:193–197. https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.061
13. Lanberg E.M. Development of the concept of patient-centredness – A systematic review. *Patient Educ Couns*. 2019;102(7):1228–1236. https://doi.org/10.1016/j.pec.2019.02.023
14. Rosengren A., Hawken S., Ounpuu S., Sliwa K., Zubaid M., Almahmeed W.A. et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control. *Lancet*. 2004;364:953–962. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17019-0
15. Brugnera A., Zarbo C., Tarvainen M.P. Higher levels of depressive symptoms are associated with increased resting-state heart rate variability and blunted reactivity to a laboratory stress task among healthy adults. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*. 2019;44(3):221–234. https://doi.org/10.1007/s10484-019-09437-z
16. Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., Barry M.J. Risk assessment for cardiovascular disease with nontraditional risk factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;320(3):272–280. https://doi.org/10.1001/jama.2018.8359
17. Whang W., Kubzansky L., Kawachi I., Rexrode K.M., Kroenke C.H., Glynn R.J. et al. Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women. Results From the Nurses' Health Study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009;53(11):950–958. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.060
18. Osler M., Martensson S., Wium-Andersen I.K., Prescott E., Andersen P.K., Jørgensen T.S. et al. Depression after first hospital admission for acute coronary syndrome: A study of time of onset and impact on survival. *Am. J. Epidemiol*. 2016;183(3):218–226. https://doi.org/10.1093/aje/kwv227
19. Cocchio S., Baldovin T., Furlan P., Buja A., Casale P., Fonzo M. et al. Is depression a real risk factor for acute myocardial infarction mortality? A retrospective cohort study. *BMC Psychiatry*. 2019;19(122):2–8. https://doi.org/10.1186/s12888-019-2113-8
20. Лебедева Е.В., Нонка Т.Г., Репин А.Н., Шишнева Е.В., Счастный Е.Д., Симуткина Г.Г. и др. *Современная психокардиология: монография*. Томск: ООО Интегральный переплет, 2019:160.
   Lebedeva E.V., Nonka T.G., Repin A.N., Shishneva E.V., Schastnyy E.D., Simutkina G.G. et al. *Modern psychocardiology: monograph*. Tomsk: Integral Pereplet LLC, 2019:160. (In Russ.).
21. Smolderen K.G., Buchanan D.M., Gosch K., Whooley M., Chan P.S., Vaccarino V. et al. Depression treatment and 1-year mortality after acute myocardial infarction: Insights From the TRIUMPH Registry (Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status). *Circulation*. 2017;135(18):1681–1689. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025140
22. Wulsin L.R. Is depression a major risk factor for coronary disease? A systematic review of the epidemiologic evidence. *Harv. Rev. Psychiatry*. 2004;12:79–93. https://doi.org/10.1080/10673220490447191
23. Eller N.H., Netterstrøm B., Gyntelberg F., Kristensen T.S., Nielsen F., Steptoe A. et al. Work-related psychosocial factors and the development of ischemic heart disease: a systematic review. *Cardiol. Rev.* 2009;17:83–97. https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e318198c8e9
24. Акимов А.М., Гакова Е.И., Акимова А.А., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Ассоциации параметров стресса на рабочем месте и характера труда у женщин открытой городской популяции. *Сибирский медицинский журнал*. 2016;4(31):76–79).
   Akimov A.M., Gakova E.I., Akimova A.A., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. Associations of stress parameters at the workplace and the nature of work in women in an open urban population. *Siberian Medical Journal*. 2016;4(31):76–79. (In Russ.). https://doi.org/10.29001/2073-8552-2016-31-4-76-79
25. Crawshaw J., Auyeung V., Norton S., Weinman J. Identifying psychosocial predictors of medication non-adherence following acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J. Psychosom. Res.* 2016;90:10–32. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.09.003
26. Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., Курсаков А.А. и др. Психосоциальные факторы и качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(5):20–26. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-20-26
   Pogosova N.V., Oganov R.G., Boytsov S.A., Ausheva A.K., Sokolova O.Yu., Kursakov A.A. et al. Psychosocial factors and life quality in coronary heart disease patients: results of the Russian part of international multicenter study EUROASPIRE IV. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(5):20–26. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-20-26
27. Гафаров В.В., Гагулин И.В., Гафарова А.В., Панов Д.О., Крымов Э.А., Громова Е.А. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: гендерные различия и 22-летняя динамика среди населения Сибири (программы ВОЗ «МОНИСА-ПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ», НАРІЕЕ). *Терапевтический архив*. 2020;1(92):15–24. https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000249
   Gafarov V.V., Gagulin I.V., Gafarova A.V., Panov D.O., Krymov E.A., Gromova Ye.A. Psychosocial risk factors for cardiovascular diseases: gender differences and 22-year dynamics among the Siberian population

(WHO programs “MONICA-PSYCHOSOCIAL”, HAPIEE). *Therapeutic archive*. 2020;1(92):15–24. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000249
28. Акимов А.М., Каюмова М.М., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Отношение к своему здоровью и стресс в семье в открытой городской популяции: распространенность, взаимосвязи. *Сибирский медицинский журнал*. 2018,33(4):148–153. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-148-153
Akimov A.M., Kayumova M.M., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. Attitude to Prevention of Heart Diseases and Stress in the Famile in the Open City Population: Prevalence and Interrelations. *Siberian Medical Journal*. 2018;33(4):148–153. (In Russ.). https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-148-153
29. Акимова Е.В., Смазнов В.Ю., Каюмова М.М., Гакова Е.И., Акимов А.М., Гафаров В.В. и др. Некоторые параметры хронического социального стресса в открытой популяции – ассоциации с распространенностью ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;6(13)28–31. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-28-31
Akimova E.V., Smaznov V.Yu., Kayumova M.M., Gakova E.I., Akimov A.M., Gafarov V.V. et al. Some parameters of chronic social stress in the open population – associations with the prevalence of coronary heart disease. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014;6(13)28–31. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-28-31
30. Абдумаликова Ф.Б., Нуриллаева Н.М. Прогностическое значение психоэмоционального статуса у больных ишемической болезнью сердца в отношении нарушений тромбоцитарного звена системы гемостаза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;2(20):5–11. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2278
Abdumalikova F.B., Nurillaeva N.M. Prognostic value of psycho-emotional status in patients with coronary heart disease in relation to violations of the platelet link of the hemostasis system. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2020;2(20):5–11. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2278
31. Austin A.W., Wissmann T., von Kanel R. Stress and hemostasis: an update. *Semin. Thromb. Hemost*. 2013;39(8):902–912. https://doi.org/10.1055/s-0033-1357487
32. Souilhol C., Canic J., Fragiadaki M., Chico T.J., Ridger V., Roddie H. et al. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes. *Nat. Rev. Cardiol*. 2020;17(1):52–63. https://doi.org/10.1038/s41569-019-0239-5
33. Rosenblit P. Extreme Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Risk Recognition. *Curr. Diab. Rep*. 2019;19(11):123–131. https://doi.org/10.1007/s11892-019-1178-6
34. Sgoifo A., Carnevali L., Alfonso M.L., Amore M. Autonomic dysfunction and heart rate variability in depression. *Stress*. 2015;18:343–352. https://doi.org/10.3109/10253890.2015.1045868
35. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Российский кардиологический журнал*. 2017;146(6):7–85.
2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Cardiology Journal*. 2017;146(6):7–85. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-7-85
36. Vaccarino V., Badimon L., Bremner J.D., Cenko E., Cubedo J., Dorobantu M. et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *European Heart Journal*. 2020;41:1687–1696. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy913
37. Riolo S., Nguyen T., Greden J. Prevalence of depression by race/ethnicity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Am. J. Public Health*. 2005;95(6):998–1000. https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.047225
38. Bo H.X., Yang Y., Chen J., Zhang M., Li Y., Zhang D.Y. et al. Prevalence of depressive symptoms among pregnant women and postpartum women in China during the COVID-19 pandemic. *Psychosom. Med*. 2021;83(4):345–350. https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000904
39. Bromberger J.T., Schott L.L., Kravitz H.M., Sowers M., Avis N.E., Gold E.B. et al. Longitudinal changes in reproductive hormones and depressive symptoms during the menopausal transition: Findings from the Women`s Health Survey (SWAN). *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(6):598–607. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.55
40. Cho Y., Lim T.H., Kang H., Lee Y. Lee H., Kim H. Socioeconomic status and depression as combined risk factors for acute myocardial infarction and stroke: A population-based study of 2.7 million Korean adults. *J. Psychosom. Res*. 2019;121:14–23. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2019.01.016
41. Mark G., Smith A.P. Effects of occupational stress, job characteristics, coping, and attributional style on the mental health and job satisfaction of university employees. *Anxiety, Stress, and Coping*. 2011;25(1):63–68. https://doi.org/10.1080/10615806.2010.548088
42. Karasek R.A., Theorell R.A. Healthy Work: Stress Productivity And The Reconstruction Of Working Life. – New York: Basic Books; 1992:398. https://doi.org/10.5860/choice.28-0381
43. Baumann A., Filipiak B., Stieber J., Löwel H. Family status and social integration as predictors of mortality: a 5-year follow-up study of 55- to 74-year-old men and women in the Augsburg area. Z. *Gerontol. Geriatr*. 1998;31:184–192. https://doi.org/10.1007/s003910050033
44. Blom M., Janszky I., Balog P. Social relations in women with coronary heart disease: the effects of work and marital stress. *J. Cardiovasc. Risk*. 2003;10(3):201–206. https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000065926.57001.e0
45. Beutel M.E., Brähler E., Wiltink J., Kerahrodi J.G., Burghardt J., Michal M. et al. New onset of depression in aging women and men: contributions of social, psychological, behavioral, and somatic predictors in the community. *Psychol. Med*. 2019;49(7):1148–1155. https://doi.org/10.1017/S0033291718002787
46. Lund R., Rod N., Christensen U. Are negative aspects of social relations predictive of angina pectoris? A 6-year follow-up study of middle-aged Danish women and men. *J. Epidemiol. Community Health*. 2012;66:359–365. https://doi.org/10.1136/jech.2009.106153
47. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry*. 2017;4(2):146–158. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2
48. Dhar A., Barton D. Depression and the link with cardiovascular disease. *Frontiers in Psychiatry*. 2016;7:1–9. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2016.00033
49. Vaccarino V., Badimon L., Bremner J. D., Cenko E., Cubedo J., Dorobanty M., et I. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur. Heart J.* 2020;41:1687–1696. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy913
50. Акимова Е.В., Каюмова М.М., Бессонова М.И. Психосоциальные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в женских популяциях с позиции исследований тревоги. *Профилактическая медицина*. 2022;25(7):97–102. https://doi.org/10.17116/profmed20222507197
Akimova E.V., Kayumova M.M., Bessonova M.I. Psychosocial risk factors for the development of cardiovascular diseases in female populations from the perspective of anxiety research. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022;25(7):97–102. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/profmed20222507197

Информация о вкладе авторов

Каюмова М.М. анализировала и интерпретировала данные литературы, написала первую версию рукописи.

Гакова Е.И., Бессонова М.И., Акимов А.М. анализировали и интерпретировали данные литературы, внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Акимова Е.В. предложила концепцию работы над статьей, редактировала окончательный вариант рукописи.

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

Information on author contributions

Kayumova M.M. – literature data analysis and interpretation, the first version of the manuscript writing.

Gakova E.I., Bessonova M.I., Akimov A.M. – literature data analysis and interpretation, revision of the original manuscript.

Akimova E.V. – article concept, final version of the 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.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

https://doi.org/10.29001/1850-9466-2023-572

Сведения об авторах

Каюмова Марина Михайловна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского НИМЦ, Тюмень, Россия, http://orcid.org/0000-0001-5326-119X.

E-mail: kayumova@infarkta.net.

Бессонова Марина Игоревна, канд. мед. наук, директор Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского НИМЦ, Тюмень, Россия, http://orcid.org/0000-0002-2686-3715.

E-mail: bessonova@infarkta.net.

Гакова Екатерина Ивановна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского НИМЦ, Тюмень, Россия, http://orcid.org/0000-0001-8662-8760.

E-mail: gakova@infarkta.net.

Акимов Александр Михайлович, канд. соц. наук, старший научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского НИМЦ, Тюмень, Россия, http://orcid.org/0000-0001-5152-8460.

E-mail: akimovam@infarkta.net.

Акимова Екатерина Викторовна, д-р мед. наук, заведующий лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского НИМЦ, Тюмень, Россия, http://orcid.org/0000-0002-9961-5616.

E-mail: akimovaev@infarkta.net.

Каюмова Марина Михайловна, e-mail: kayumova@infarkta.net.

Поступила 03.04.2023;
рецензия получена 04.12.2023;
принята к публикации 02.06.2025.

Information about the authors

Marina M. Kayumova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, http://orcid.org/0000-0001-5326-119X.

E-mail: kayumova@infarkta.net.

Marina I. Bessonova, Cand. Sci. (Med.), Director of Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, http://orcid.org/0000-0002-2686-3715.

E-mail: bessonova@infarkta.net.

Ekaterina I. Gakova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, http://orcid.org/0000-0001-8662-8760.

E-mail: gakova@infarkta.net.

Alexander M. Akimov, Cand. Sci. (Sociol.), Senior Research Scientist, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, http://orcid.org/0000-0001-5152-8460.

E-mail: akimovam@infarkta.net.

Ekaterina V. Akimova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, http://orcid.org/0000-0002-9961-5616.

E-mail: akimovaev@infarkta.net.

Marina M. Kayumova, e-mail: kayumova@infarkta.net.

Received 03.04.2023;
review received 04.12.2023;
accepted for publication 02.06.2025.

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-191-200
УДК 616.126.3/.5-77:004.4

Автоматическая оптимизация протеза клапана сердца – подход на основе генетического алгоритма

Е.А. Овчаренко, П.С. Онищенко, А.Е. Костюнин, Т.В. Глушкова, Т.Н. Акентьева, Н.Н. Борисова, М.П. Фокеева, К.Ю. Клышников

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ), 650002, Российская Федерация, Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6

Аннотация

Введение. Разработка новых и совершенствование существующих моделей биопротезов клапанов сердца представляет собой важную задачу современного инжиниринга медицинских изделий. Улучшение геометрии ключевого компонента протеза – створчатого аппарата – способно значительно улучшить его долговечность и, следовательно, клиническую результативность вмешательств на клапанах сердца.

Цель исследования: разработка метода автоматической оптимизации створчатого аппарата протеза клапана сердца с использованием генетического алгоритма NSGA-II. Основной задачей является снижение механических напряжений, повышение гидродинамической эффективности и биомеханической устойчивости протезов, что должно способствовать увеличению их срока службы и снижению вероятности осложнений.

Материал и методы. В работе использована интеграция параметрического моделирования, численного анализа и направленной оптимизации. Генерация геометрии створок осуществлялась с использованием языка Python и средств автоматизированного проектирования (САПР). Биомеханический анализ проводился методом конечных элементов (МКЭ) в среде Abaqus/CAE. Оптимизация осуществлялась с применением алгоритма NSGA-II, позволяющего автоматически подбирать сбалансированные решения по нескольким критериям: площади открытия и закрытия створок, уровню механических напряжений и степени их деформации. Всего было сформировано 250 поколений геометрий. Оптимизированная конструкция была прототипирована методом 3D-печати с использованием полимерных материалов.

Результаты. Оптимизация позволила существенно снизить напряжение в створчатом аппарате и улучшить его функциональные характеристики. В ходе работы алгоритма было установлено, что максимальные улучшения параметров наблюдаются к 42-му и 58-му поколениям, после чего эволюции показателей не отмечалось. Итоговая модель демонстрирует умеренную площадь открытия (66% от максимальной, 2,7 см²), минимальную площадь закрытия (1%), максимальное напряжение 0,89 МПа и отсутствие значительных искажений. Однако процесс 3D-прототипирования выявил технологические сложности, связанные с наличием дефектов из-за использования поддержек при печати.

Заключение. Разработанный алгоритм автоматической оптимизации створчатого аппарата клапана сердца продемонстрировал эффективность в повышении механической устойчивости и гидродинамической эффективности конструкции. Методика позволяет значительно сократить время проектирования и уменьшить субъективность инженерных решений. Тем не менее, выявленные технологические сложности прототипирования требуют дальнейшей доработки, включая альтернативные методы производства. Будущие исследования будут направлены на улучшение биосовместимости материалов и экспериментальную валидацию оптимизированных моделей.

Ключевые слова: автоматическая оптимизация; протез клапана сердца; генетический алгоритм; метод конечных элементов; численное моделирование; 3D-прототипирование; механические напряжения; гидродинамическая эффективность; биомеханическая устойчивость; параметрическое моделирование.

Финансирование: данная работа выполнена в рамках фундаментальной темы № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонифицированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

Клышников Кирилл Юрьевич, e-mail: klyshku@kemcardio.ru.

Для цитирования: Овчаренко Е.А., Онищенко П.С., Костюнин А.Е., Глушкова Т.В., Акентьева Т.Н. , Борисова Н.Н., Фокеева М.П., Клышников К.Ю. Автоматическая оптимизация протеза клапана сердца – подход на основе генетического алгоритма. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2025;40(2):191–200. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-191-200

Automatic optimization of heart valve prosthesis – a genetic algorithm-based approach

Evgeny A. Ovcharenko, Pavel S. Onishchenko, Alexander E. Kostyunin, Tatyana V. Glushkova, Tatyana N. Akentyeva, Natalia N. Borisova, Marina P. Fokeeva, Kirill Yu. Klyshnikov

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (NII KPSSZ),
6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation

Abstract

Introduction. The development of new and improvement of existing models of bioprosthetic heart valves is an important task of current engineering of medical devices. Developing the geometry of the key component of the prosthesis - the valve apparatus - can significantly improve its durability and, therefore, the clinical effectiveness of interventions on heart valves.

Aim: To develop a method for the automatic optimization of the leaflet apparatus of a heart valve prosthesis using the NSGA-II genetic algorithm. The primary goal is to reduce mechanical stress, enhance hydrodynamic efficiency, and improve biomechanical durability, ultimately increasing the lifespan of prosthetic valves and reducing the risk of complications.

Material and Methods. The study integrates parametric modeling, numerical analysis, and directed optimization. Leaflet geometry generation was performed using Python and computer-aided design (CAD) tools. Biomechanical analysis was conducted using the finite element method (FEM) in Abaqus/CAE. Optimization was implemented via the NSGA-II algorithm, which automatically selects balanced solutions based on multiple criteria: leaflet opening and closing area, mechanical stress levels, and deformation degree. A total of 250 generations of geometries were formed. The optimized design was prototyped using 3D printing with polymeric materials.

Results. The optimization process significantly reduced stress in the leaflet apparatus and improved its functional characteristics. The algorithm's performance showed that optimal parameter improvements occurred by the 42nd and 58th generations, after which the evolution of results stabilized. The final model demonstrated a moderate opening area (66% of the maximum, 2.7 cm²), minimal closing area (1%), maximum stress of 0.89 MPa, and no significant deformations. However, the 3D prototyping process revealed technical challenges, including defects caused by support structures during printing.

Conclusion. The developed automatic optimization algorithm for the leaflet apparatus of heart valve prostheses has proven effective in enhancing mechanical stability and hydrodynamic efficiency. This approach significantly reduces design time and minimizes subjective engineering decisions. However, the identified prototyping challenges necessitate further refinement, including alternative manufacturing methods. Future research will focus on improving material biocompatibility and experimental validation of the optimized models.

Keywords: automatic optimization; heart valve prosthesis; genetic algorithm; finite element method; numerical modeling; 3D prototyping; mechanical stress; hydrodynamic efficiency; biomechanical stability; parametric modeling.

Funding: this work was carried out within the framework of the fundamental topic No. 0419-2022-0001 “Molecular, cellular and biomechanical mechanisms of the pathogenesis of cardiovascular diseases in the development of new methods of treatment of cardiovascular diseases based on personalized pharmacotherapy, the implementation of minimally invasive medical devices, biomaterials and tissue-engineered grafts”.

For citation: Ovcharenko E.A., Onishchenko P.S., Kostyunin A.E., Glushkova T.V., Akentyeva T.N., Borisova N.N., Fokeeva M.P., Klyshnikov K.Yu. Automatic optimization of heart valve prosthesis – a genetic algorithm-based approach. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(2):191–200. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-191-200

Введение

Биопротезирование клапанов остается одним из ключевых методов лечения пациентов с пороками сердца. За 2021 г. в Российской Федерации проведено более 2 000 подобных операций, что подчеркивает масштабы использования таких изделий в клинической практике [1]. Однако, несмотря на прогресс в разработке и внедрении материалов для их производства, риск осложнений, связанных с дисфункцией запирающих элементов – створок, остается высоким [2]. По данным исследований, через 10–15 лет после имплантации биопротезов до половины пациентов сталкиваются с дисфункцией створчатого аппарата, обусловленной накоплением кальциевых конгломератов и/или механической деградацией тканей [3, 4]. Данные эффекты приводят к необходимости проведения травматичной и высокорисковой процедуры хирургического репротезирования несостоятельного устройства [5]. Одним из ключевых факторов, которые определяют развитие дисфункций, являются механические напряжения в материале, накапливающиеся в результате длительных циклических нагрузок [6]. Поэтому важным подходом к оптимизации протезов является снижение напряжений за счет изменения геометрии створчатого аппарата, благодаря чему достигается прикладная клиническая цель – повышение свободы от дисфункции.

Существующие методы оптимизации геометрических параметров биопротезов характеризуются высокой трудоемкостью, особенно в случаях, когда процесс разработки основывается на ручных подходах. Инженер-проектировщик создает форму створки итеративно: формирует исходную модель, прототипирует, исследует в стендовых условиях, после чего дорабатывает модель [7]. При этом таких последовательностей может быть несколько (2–5). Такой подход носит чрезвычайно субъективный характер, основанный на личном опыте инженера, и он не всегда способен привести к оптимальному решению. Кроме того, такие методы длительны по времени и трудозатратны.

Кардинальной смены идеи ручного проектирования створчатого аппарата протеза удалось достичь с более широким применением численного моделирования и полуавтоматических алгоритмов, которые демонстрируют значительный потенциал в улучшении механических характеристик клапанов. Подход позволяет создавать значительный набор геометрий створки (100–10 000), оценивать их численно методами конечных элементов (МКЭ, FEA) или мультифического моделирования (FSI) и относительно быстро принимать решение об оптимальности геометрии, чтобы в дальнейшем прототипировать только успешные варианты [8–10]. Разработка и внедрение алгоритмов, способных объединить технологии автоматического проектирования, численного моделирования и направленной оптимизации, открывают новые горизонты в создании клапанных протезов.

Настоящая работа демонстрирует один из вариантов такого подхода, который является более продвинутым по сравнению с описанными в литературе [8–10]. Мы используем направленную оптимизацию благодаря применению генетического алгоритма NSGA II [11]. Более того, наш вариант рассматривает оптимизацию не только напряжения в створчатом аппарате, но и ряда его функциональных характеристик – интегральной производительности протеза, чего не показано в аналогичных работах.

Материал и методы

В настоящей работе авторы фокусировались на оптимизации створчатого аппарата протеза клапана аорты с наружным диаметром 25 мм. Такой выбор обусловлен большей востребованностью подобных устройств в клинической практике. Таким образом, аортальная позиция представляется нам более сложным и перспективным случаем для расчета и оптимизации.

Оптимизация

Разработка и исследование алгоритма автоматической оптимизации створчатого аппарата протезного клапана сердца основывались на интеграции методов параметрического моделирования, численного анализа и применения генетического алгоритма. Представленный подход предусматривал последовательное выполнение этапов генерации геометрии, численного анализа функциональных характеристик протеза с использованием МКЭ и оптимизации, что позволило обеспечить направленный поиск решений в пространстве признаков.

1. Генерацию трехмерной модели створчатого аппарата осуществляли с помощью программного обеспечения, использующего язык программирования Python и инструменты средств автоматизированного проектирования (САПР). Разработанная программа позволяла автоматически создавать геометрические конфигурации клапанов, варьируя ключевые параметры, такие как длина прямого участка створки (Lstr), диаметр (DIA) и высота (HGT) протеза, толщина материала (THK), угол отклонения свободного края створки (ANG), кривизна поверхности (CVT), размер центрального отверстия (LAS), а также сектор и конфигурация створок (SEC) (рис. 1). Для формирования сетки использовались STL-подобные элементы треугольной структуры, что обеспечивало высокую точность воссоздания сложной геометрии створок.

2. Численный анализ биомеханики протеза, направленный на исследование функциональных характеристик, проводили с использованием программного комплекса Abaqus/CAE (Dassault Systemes, Франция). Для моделирования использовали оболочечную структуру, состоящую из элементов S3, что позволило детализировать поведение материала под воздействием нагрузок (рис. 2А). В качестве материала модели был выбран полимер с характеристиками, соответствующими резиноподобному силикону FormLabs 50A, из которого в дальнейшем будет получен прототип, со следующими характеристиками: модуль упругости 2,22 МПа, коэффициент Пуассона 0,495. В ходе моделирования анализировали две ключевые фазы работы клапана: отпирание и закрытие, которые формировали за счет придания давления к приточной и выводной зонам с амплитудами, согласно литературным данным [12]. Целевыми показателями – количественными характеристиками, которые оценивали при моделировании для каждой модели, выступали: площадь открытия и закрытия створок, уровень механических напряжений, а также степень их искажения под действием нагрузок (рис. 2Б).

3. Полученные количественные характеристики – целевые показатели передавали в генетический алгоритм NSGA-II, реализованный в программной библиотеке Python PyMoo. На первом шаге алгоритм NSGA II формировал перечень из 20 геометрий, которые передавали в расчет МКЭ. Полученные результаты моделирования

 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-191-200

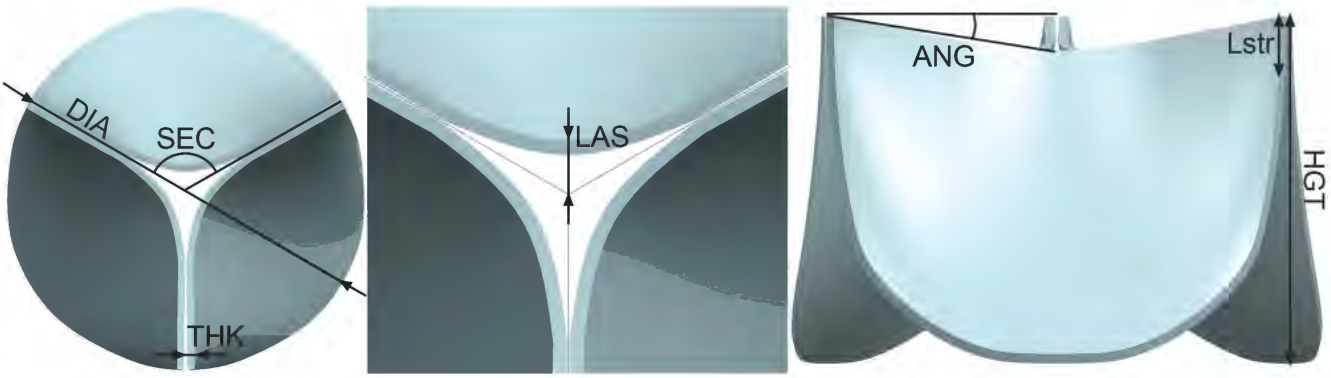


Рисунок 1. Визуализация основных геометрических параметров, которые использованы при генерации модели створки
Figure 1. Visualization of the main geometric parameters used to generate the sash model

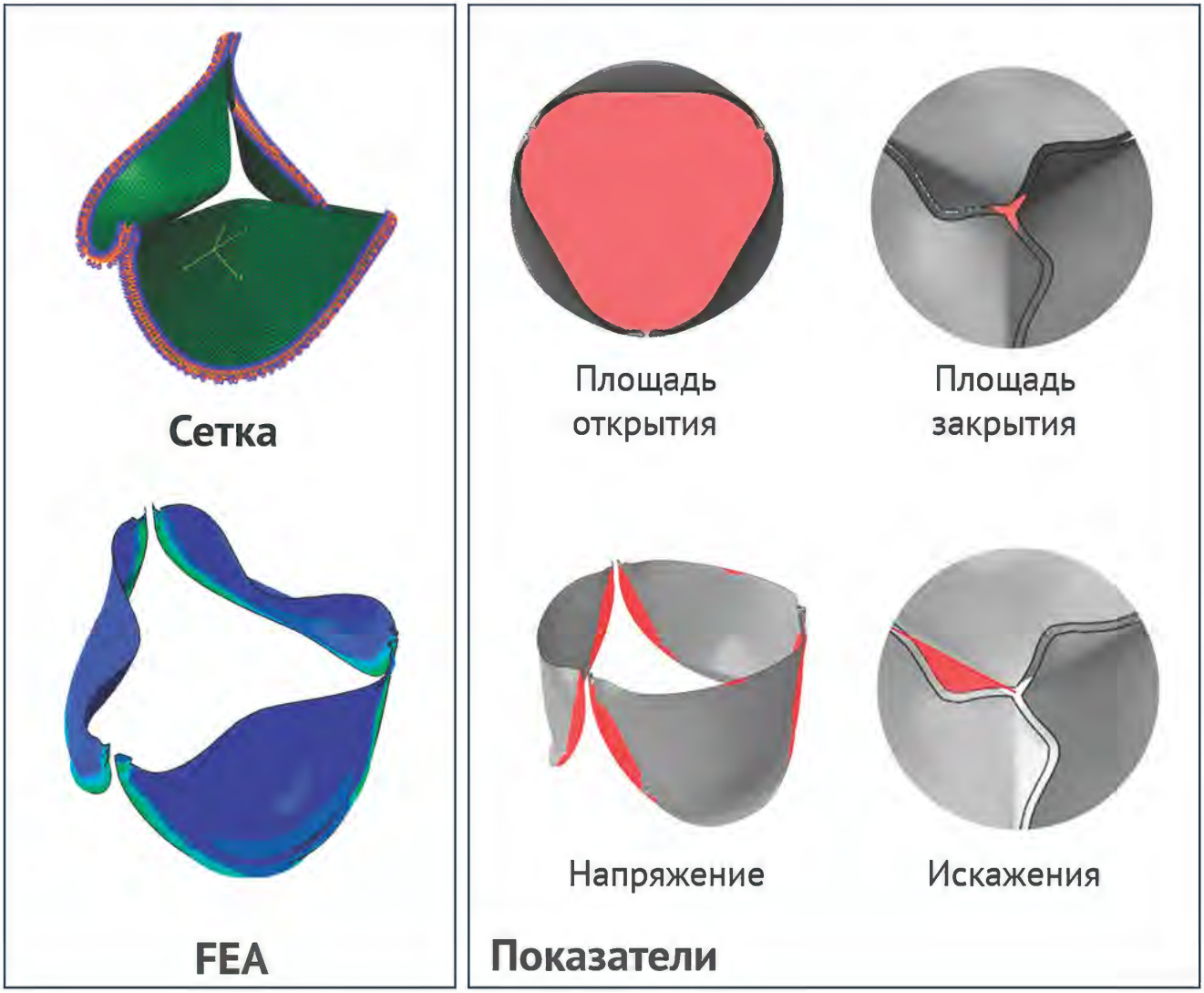


Рисунок 2. Визуализация работ по численному моделированию: А – постановка метода конечных элементов; Б – количественные показатели, получаемые в результате численного моделирования
Figure 2. Visualization of numerical modeling work: A – formulation of the finite element method; B – quantitative indicators obtained as a result of numerical modeling

(целевые показатели) ранжировали количественно, выбирали 10 геометрий створки, обеспечивших наилучшие характеристики. На основе геометрических характеристик данных геометрий путем методов мутации и кроссинговера (инструменты NSGA II) формировали второе поколение створок, представленное 10 лучшими геометриями и 10 новыми. Данное второе поколение геометрий оценивали численно МКЭ, ранжировали их целевые показатели, отбирали 10 наилучших и повторяли последовательность, формируя третье, четвертое и т. д. поколения. Всего в исследовании было сформировано 250 поколений геометрий.

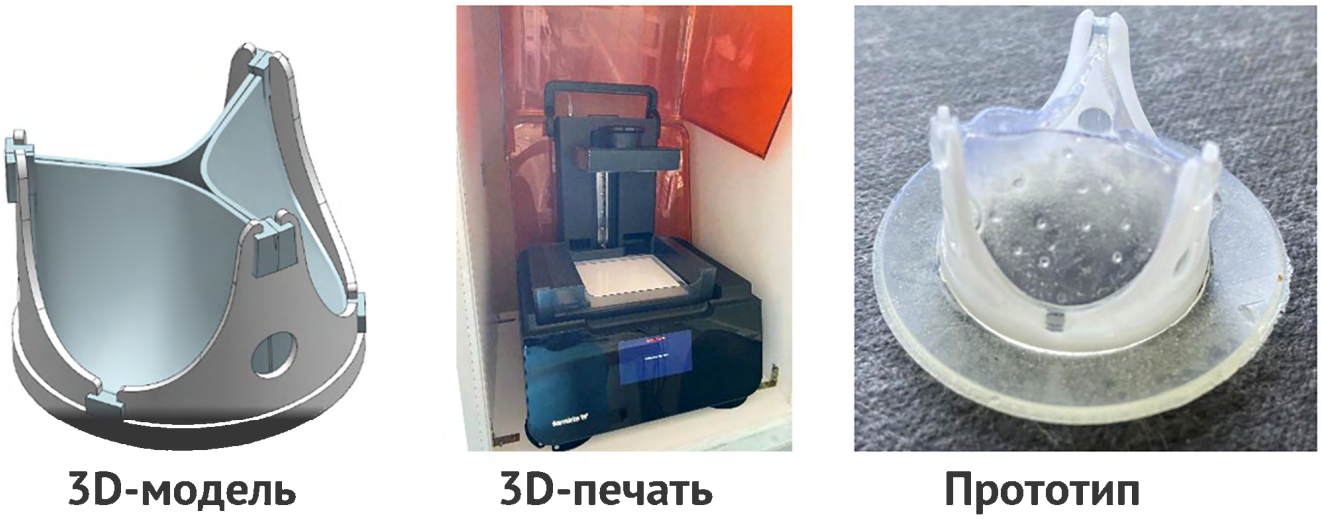


Рисунок 3. Упрощенная последовательность прототипирования опытного образца оптимальной геометрии створки, полученной в результате работы алгоритма
Figure 3. Simplified sequence of prototyping a test sample of the optimal sash geometry obtained as a result of the algorithm

Сам процесс оптимизации предполагает улучшение отдельных целевых показателей, однако оптимальное решение должно обладать наилучшими характеристиками по всем четырем характеристикам по результатам МКЭ: площади открытия и закрытия створок, уровню механических напряжений, а также по степени их искажения под действием нагрузок. NSGA II позволяет автоматически определять такую сбалансированную геометрию, что и было выполнено в настоящем проекте – выбирали одну единственную форму створчатого аппарата для дальнейшего прототипирования.

Прототипирование

Полученное в результате работы оптимизатора сбалансированное решение прототипировали с использованием 3D-принтера Form3 (FormLabs, США). В качестве материала для створки использовали резиноподобную смолу FormLabs 50A, которую применяли при расчете. Опорный каркас (второй основной компонент прототипа) формировали из фотополимерной смолы высокой прочности Tough 2000 также с использованием технологии 3D-печати. Объединение обоих компонентов осуществляли, склеивая створчатый аппарат и каркас с помощью фотополимерной смолы FormLabs 50A и последующего фотоотверждения (рис. 3).

Результаты

Оптимизация

В ходе работы алгоритма оптимизации показано, что все целевые показатели эффективно сходились к наилучшим результатам достаточно быстро. Так, максимизация площади открытия произошла к 42-му поколению и не эволюционировала далее. Аналогичный эффект наблюдали и для степени искажения при закрытом состоянии протеза – после 58-го поколения, данный показатель не изменялся. Другие параметры (площадь закрытия и напряжение в створке) сходились позже. После остановки решения задачи оптимизации алгоритм рекомендовал взвешенное решение расчета – сбалансированное решение, одновременно удовлетворяющее всем целевым показателям в комплексе (компромиссная геометрия). Процесс выбора реализован автоматически и может быть представлен в пространстве признаков как график trade-off (график «торга»).

Данная модель демонстрирует умеренные показатели площади открытия 66% от максимальной (2,7 см2); минимальную площадь закрытия, равную 1%; максимум напряжения в створке 0,89 МПа; отсутствие искажения в створке (рис. 4).

Прототипирование

Данная модель створчатого аппарата была прототипирована из предполагаемого полимерного материала FormLabs 50A методом 3D-печати. Однако в ходе создания прототипа возникли технологические трудности. Так, вследствие значительного уклона створки потребовалось использовать поддержки печати, что сказалось на итоговом качестве образца. Даже после тщательного удаления поддержек на внутренней поверхности в областях контакте остались выпячивания, которые, безусловно, вносят коррективы в биомеханику створки (рис. 5).

Обсуждение

При обсуждении результатов настоящего исследования стоит рассмотреть идею автоматической оптимизации и быстрого прототипирования в комбинации, а также обе данные идеи раздельно.

Единая концепция

Применение разработанного алгоритма в процессе проектирования створчатого аппарата клапана сердца позволяет значительно повысить эффективность разработки, упростить создание створки за счет автоматизации процесса и потенциально достичь лучших результатов, чем способен человек-инженер. Сходимость показателей оптимизации, таких как площадь открытия створок, уровень механических напряжений и степень их искажения, была достигнута на относительно ранних поколениях алгоритма (42-е и 58-е поколения соответственно), что свидетельствует о высокой эффективности предложенного подхода. Кроме того, создание параметризованной моде-

 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-191-200

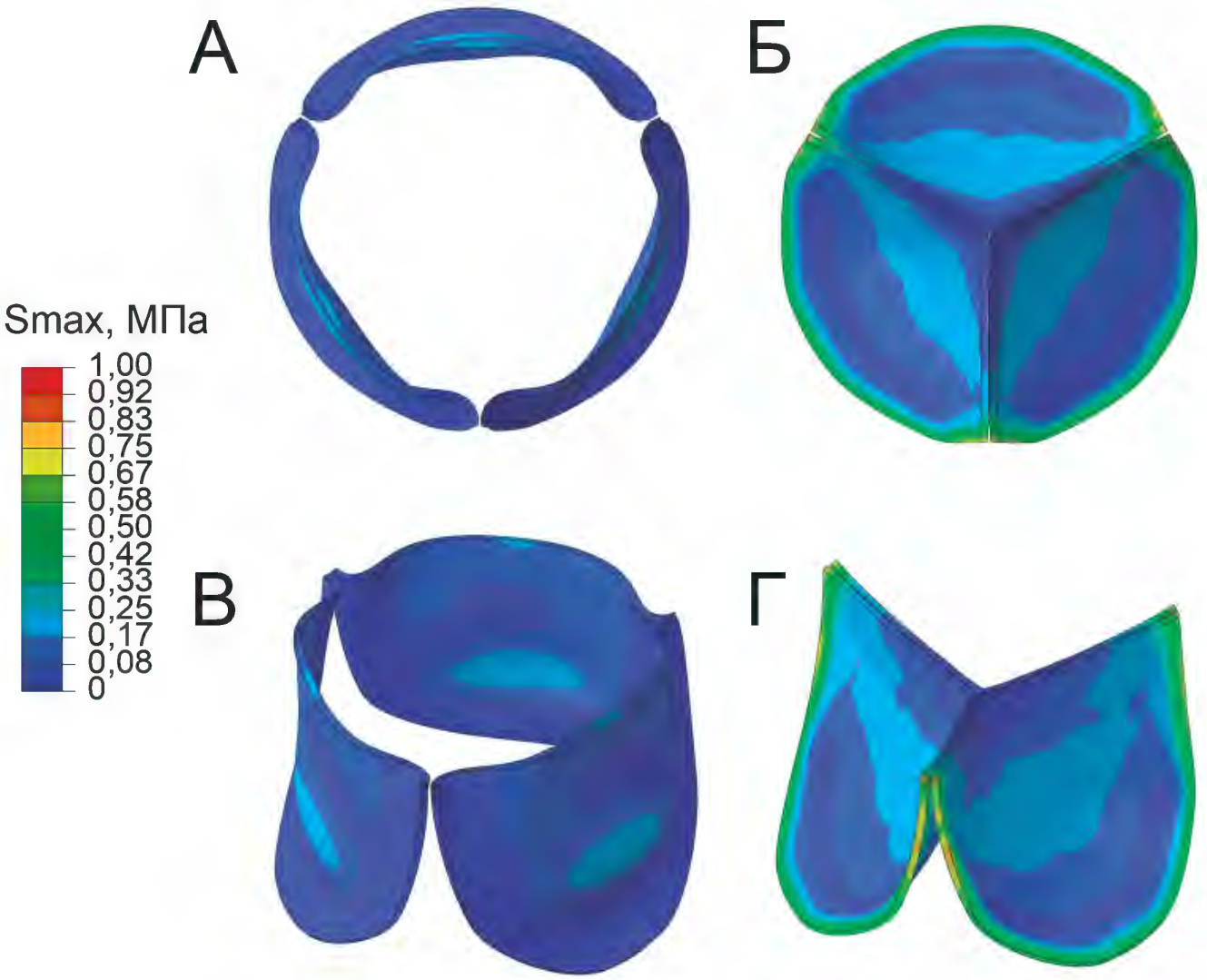


Рисунок 4. Результат численного моделирования оптимальной геометрии створки – распределение напряжения (Smax) и качественное представление полностью открытого и закрытого состояний
Figure 4. Result of numerical modeling of the optimal sash geometry – stress distribution (Smax) and qualitative representation of the fully open and closed states

ли на основе САПР, дальнейшее численное моделирование с использованием конечно-элементного анализа [13] и автоматическая оптимизация на основе математических алгоритмов обеспечивают комплексный подход к улучшению характеристик протезов клапанов сердца. При этом сочетание такой последовательности с аддитивными технологиями быстрого прототипирования позволяет оперативно валидировать качество алгоритмов оптимизации, оценивать взаимосвязь и эффективность работы всех блоков. Автоматизация процесса проектирования, дополненная возможностями 3D-прототипирования, делает возможным быстрый переход от теоретических моделей к физическим изделиям. Прототипы, изготовленные с использованием современных полимерных материалов, дают возможность не только подтвердить точность расчетов, но и выявить дополнительные аспекты, требующие доработки. Таким образом, представленный подход, основанный на сочетании методов численного анализа и алгоритмов оптимизации, является перспективным направлением в разработке новых поколений медицинских изделий для сердечно-сосудистой хирургии.

Сравнивая полученные результаты с данными предыдущих исследований [8–10], можно отметить, что в ряде работ использовались методы численного моделирования без применения алгоритмов оптимизации. Например, F. Xu и соавт. [8] использовали метод сочетанного моделирования взаимодействия жидкости и конструкции (FSI), который позволял оценивать влияние различных геометрий клапанных протезов, но не включал процесс направленной оптимизации. Наше исследование демонстрирует более интегрированный подход, позволяющий не только оценивать, но и автоматически находить сбалансированную форму створчатого аппарата, минимизируя механические напряжения и повышая функциональность клапана. Именно способность к многофакторной оптимизации позволяет учитывать сразу несколько целевых показателей, в отличие от описанных подходов, ориентированных на улучшение одного параметра.

Кроме того, мы впервые демонстрируем комплексный подход. Существующие исследования [8–10] ограничиваются только численным моделированием, без оценки того, насколько полученные модели состоятельны технологически. Такие виртуальные результаты, безусловно, ценны, так как демонстрируют состоятельность алгорит-

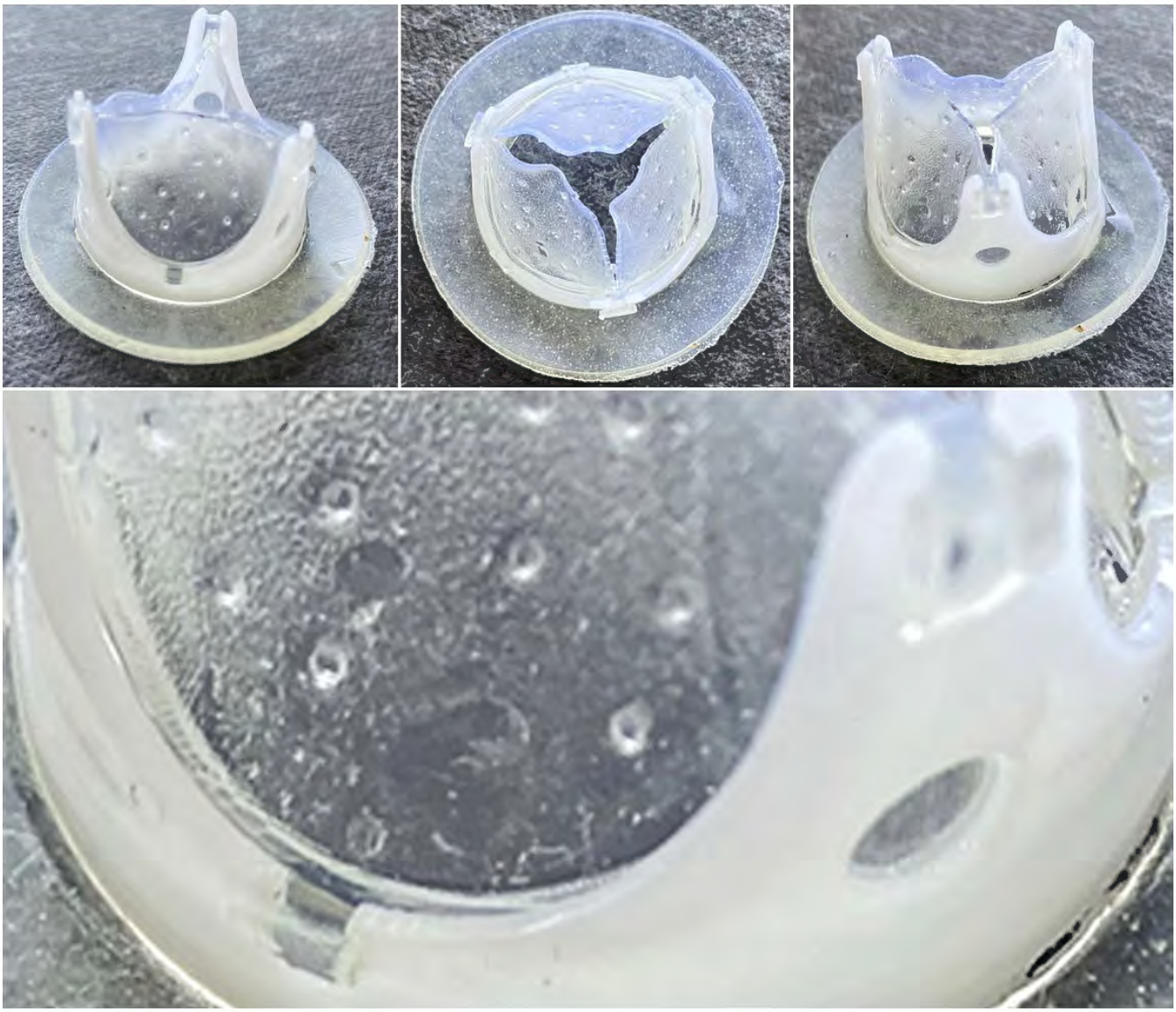


Рисунок 5. Фотографии прототипа протеза, напечатанного на 3D-принтере, укрупненный вид демонстрирует наличие дефектов от поддержек на створчатом аппарате
Figure 5. Photographs of a 3D-printed prosthesis prototype; a close-up view demonstrates the presence of defects from the supports on the valve apparatus

ма и численную эффективность оптимизируемой створки. Однако логичным представляется сделать следующий шаг – оценить возможность изготовления данного створчатого аппарата, валидировать результаты алгоритма, чего не делают в схожих работах.

В целом, исследование подтвердило высокую эффективность такого сочетания – автоматической оптимизации и 3D-печати. Автономная работа оптимизатора, с минимальным участием исследователя – только на этапе задания базовых ограничений вариативности геометрических параметров створки, автоматическая рекомендация взвешенного решения (компромиссной геометрии) и возможность напечатать створку на 3D-принтере – все это удалось осуществить в работе.

Оптимизация

Метод, основанный на сочетании генетических алгоритмов и конечно-элементного анализа, является перспективным подходом к поиску оптимальных параметров геометрии створок протезов клапанов сердца. Наиболее важная особенность представленного алгоритма – использование математического алгоритма (оптимизатора NSGA-II), который направляет процесс формирования наилучшего решения [14–16]. Такой подход существенно ускоряет работы, так как вместо случайного перебора всех возможных комбинаций параметров геометрии используется квази-эволюционный подход, отбирающий лучшие модели для дальнейшей передачи из «генов» в следующие поколения.

Одним из ключевых преимуществ генетического алгоритма NSGA-II является его способность к многофакторной оптимизации. В отличие от традиционных методов, которые часто фокусируются на улучшении одного параметра, NSGA-II позволяет одновременно учитывать несколько целевых показателей, таких как площадь открытия и закрытия створок, уровень механических напряжений и степень их деформации. Это особенно важно в контексте разработки протезов клапанов сердца, для которых необходимо достичь баланса между гидродинамической эффективностью и механической прочностью (долговечностью).

Однако, несмотря на успехи, достигнутые в ходе опти-

мизации, стоит отметить, что использование NSGA-II не является единственным возможным вариантом. В литературе описаны и другие алгоритмы, такие как MOALO (Multi-Objective Ant Lion Optimizer) и MODA (Multi-Objective Dragonfly Algorithm), которые также демонстрируют высокую эффективность в задачах многоцелевой оптимизации [17]. В будущих исследованиях стоит рассмотреть возможность применения этих алгоритмов для сравнения их эффективности с NSGA-II в контексте оптимизации геометрии сердечных клапанов.

Кроме того, важно учитывать, что процесс оптимизации не ограничивается только выбором алгоритма. Важным аспектом является также настройка гиперпараметров алгоритма, таких как размер популяции, вероятность мутации и кроссинговера. В данном исследовании было сформировано 250 поколений геометрий, что позволило достичь сходимости по всем целевым показателям. Однако для более сложных задач, например, при оптимизации створки протеза для других позиций (митральной, трикуспидальной), может потребоваться увеличение числа поколений или более тонкая настройка параметров алгоритма.

Прототипирование

К сожалению, технологические сложности прототипирования взвешенного решения, приведшие к возникновению дефектов створки, не позволяют в текущем виде использовать технологию 3D-печати как полностью самостоятельный подход к валидации результатов работы предложенного оптимизатора. Очевидно, что показанные на рисунке 5 технологические выпячивания изменят биомеханику и, следовательно, показатели работы створки, которые «предсказаны» оптимизатором. Поэтому высока вероятность, что результаты гидродинамической оценки, то есть валидации, будут значительно отличаться от расчетных.

Одной из основных проблем, с которой мы столкнулись в настоящем исследовании, стало использование поддержек при 3D-печати. Эти структуры необходимы для обеспечения стабильности печати сложных геометрий, но их удаление после завершения процесса может привести к повреждению поверхности створок. В данном случае даже после тщательного удаления поддержек на внутренней поверхности остались выпячивания, которые могут негативно сказаться на функциональности прототипа.

Для решения этой проблемы можно рассмотреть альтернативные методы производства, такие как послойное нанесение полимера погружным способом или напылением. Эти методы позволяют создавать более гладкие поверхности и минимизировать количество дефектов, связанных с использованием поддержек. Например, в работе L.R. Masheane и соавт. (2024) описывается метод послойного нанесения полиуретана, который позволяет достичь высокой точности воспроизведения сложных геометрических форм без необходимости использования поддержек [18]. Кроме того, для валидации результатов исследования можно использовать более традиционные материалы, такие как ксеноперикард, который широко применяется в производстве биопротезов клапанов сердца. Этот материал обладает высокой биосовместимостью и уже хорошо изучен в контексте изготовления сердечных клапанов [19]. Однако для использования ксеноперикарда в рамках данного исследования необходимо будет адаптировать алгоритм оптимизации под характеристики этого материала [20], что может потребовать дополнительных вычислительных ресурсов и времени. Еще одним перспективным направлением является использование комбинированных методов производства, например, сочетание 3D-печати с последующей обработкой поверхности с помощью лазерной аблации или механической полировки. Это позволит устранить дефекты, вызванные поддержками, и улучшить качество поверхности створок.

Таким образом, несмотря на выявленные технологические сложности, прототипирование остается важным этапом в процессе разработки и валидации оптимизированных моделей сердечных клапанов. Дальнейшие исследования должны быть направлены на поиск альтернативных методов производства, которые позволят минимизировать количество дефектов и повысить точность воспроизведения оптимизированных геометрий.

Ограничения

Настоящее исследование демонстрирует пример применения комплексного подхода к оптимизации протеза клапана сердца – цифрового алгоритма оптимизации и 3D-печати «идеального» варианта прототипа. Именно поэтому в работе представлен только один типоразмер протеза – 25 мм только для одной клапанной позиции – аортальной, что, безусловно, не отражает весь спектр сложности разработки линейки протезов. Мы предполагаем, что для текущей цели – отработки взаимосвязи всех элементов данной последовательности, такой ограниченный выбор достаточен. Однако, безусловно, расширение применимости алгоритма на другие размеры и клапанные позиции позволит продемонстрировать особенности алгоритма более полно.

Выявленные технологические трудности при 3D-печати прототипов ограничивают точность воспроизведения оптимизированной геометрии. Формирование опорных структур в процессе аддитивного производства привело к появлению артефактов на поверхности створок, что указывает на необходимость исследования альтернативных методов изготовления – например, технологии литья или послойного напыления полимеров, которые позволяют снизить количество поверхностных дефектов.

Таким образом, несмотря на положительные результаты оптимизации, дальнейшая работа должна быть направлена на учет указанных ограничений, что даст возможность повысить клиническую применимость разработанного подхода и его интеграцию в процесс производства и тестирования биопротезов клапанов сердца.

Заключение

Разработанный алгоритм автоматической оптимизации створчатого аппарата клапана сердца продемонстрировал эффективность в повышении механической устойчивости и гидродинамической эффективности конструкции. Методика позволяет значительно сократить время проектирования и уменьшить субъективность инженерных решений. Тем не менее, выявленные технологические сложности прототипирования требуют дальнейшей доработки, включая альтернативные методы производства. Будущие исследования будут направлены на улучшение биосовместимости материалов и экспериментальную валидацию оптимизированных моделей.

Литература / References

1. Бокерия Л.А., Милиевская Е.Б., Прянишников В.В., Юрлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2023. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России; 2024:368.
   Bokeria L.A., Milievskaya E.B., Pryanishnikov V.V., Yurlov I.A. Cardiovascular surgery – 2023. Diseases and congenital abnormalities of the circulatory system. Moscow: A.N. Bakulev National medical research center for cardiovascular surgery of the Russian Ministry of Health; 2024:368. (In Russ.).
2. Кудрявцева Ю.А. Биологические протезы клапана сердца. От идеи до клинического применения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;(4):6–16. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2015-4-6-16
   Kudryavtseva Yu.A. Biological prosthetic heart valves. From idea to clinical application. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanii*. 2015;(4):6–16. (In Russ.). https://doi.org/10.17802/2306-1278-2015-4-6-16
3. Халивопуло И.К., Евтушенко А.В., Шабалдин А.В., Трошкинев Н.М., Стасев А.Н., Кокорин С.Г. и др. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения дисфункции биологических протезов митрального клапана классическим методом и методом «протез-в-протез» с использованием propensity score matching. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2023;12(2):57–69. https://doi.org/10.17802/2306-1278- 2023-12-2-57-69
   Khalivopoulo I.K., Evtushenko A.V., Shabaldin A.V., Troshkinev N.M., Stasev A.N., Kokorin S.G. et al. Comparative analysis of the results of surgical treatment of dysfunction of biological mitral valve prostheses by the classical method and the “prosthesis-to-prosthesis” method using propensity score matching. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanii*. 2023;12(2):57–69. (In Russ.). https://doi.org/10.17802/2306-1278- 2023-12-2-57-69
4. Барбараш Л.С., Борисов В.В., Рутковская Н.В., Бураго А.Ю., Одаренко Ю.Н., Стасев А.Н. и др. Клинико-морфологическое исследование причин дисфункций эпоксиобработанных ксеноаортальных биопротезов в митральной позиции. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014;7(4):84–86. URL: https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistaya-khirurgiya/2014/4/031996-63852014413 (22.05.2025).
   Barbarash L.S., Borisov V.V., Rutkovskaya N.V., Burago A.Y., Odarenko Yu.N., Stasev A.N. et al. Clinical and morphological study of the causes of dysfunctions of epoxy-treated xenoaortic bioprostheses in the mitral position. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2014;7(4):84–86. (In Russ.). URL: https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistaya-khirurgiya/2014/4/031996-63852014413 (22.05.2025).
5. Zhuravleva I.Y., Nushtaev D.V., Timchenko T.V., Trebushat D.V., Mayorov A.P., Zheleznev S.I. et al. The concept of a device for the redo transcatheter mitral valve implantation. *Sovrem. Tehnol. v Med*. 2017;9(3):7. https://doi.org/10.17691/stm2017.9.3.01
6. Fazzari F., Baggiano A., Fusini L., Ghulam Ali S., Gripari P., Junod D. et al. Early biological valve failure: structural valve degeneration, thrombosis, or endocarditis? *J. Clin. Med*. 2023;12(17):5740. https://doi.org/10.3390/jcm12175740
7. Фадеев А.А. Конструктивные формы и функциональные свойства протезов клапанов сердца. *Анналы хирургии*. 2013;(3):9–18. URL: https://rusannsurg.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=677&ID=18093 (22.05.2025).
   Fadeev A.A. Structural forms and functional properties of heart valve prostheses. *Annals of surgery*. 2013;(3):9–18. (In Russ.). URL: https://rusannsurg.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=677&ID=18093 (22.05.2025).
8. Xu F., Morganti S., Zakerzadeh R., Kamensky D., Auricchio F., Reali A. et al. A framework for designing patient-specific bioprosthetic heart valves using immersogeometric fluid-structure interaction analysis. *Int. J. Numer. Method. Biomed. Eng*. 2018;34(4):e2938. https://doi.org/10.1002/cnm.2938
9. Li K., Sun W. Simulated transcatheter aortic valve deformation: A parametric study on the impact of leaflet geometry on valve peak stress. *Int. J. Numer. Method. Biomed. Eng*. 2017;33(3):e02814. https://doi.org/10.1002/cnm.2814
10. Travaglino S., Murdock K., Tran A., Martin C., Liang L., Wang Y. et al. computational optimization study of transcatheter aortic valve leaflet design using porcine and bovine leaflets. *J. Biomech. Eng*. 2020;142(1):011007. https://doi.org/10.1115/1.4044244
11. Deb K., Pratap A., Agarwal S., Meyarivan T. A fast and elitist multiobjective genetic algorithm: NSGA-II. *IEEE Trans. Evol. Comput*. 2002;6(2):182–197. https://doi.org/10.1109/4235.996017
12. Hall J.E. Guyton and hall: Textbook of medical physiology. 12th ed., Gruliow R., ed. Philadelphia: Elsevier Saunders (2011). [Electronic resource] URL: https://archive.org/stream/guytonandhalltextbookofmedicalphysiology12thed_202004/Guyton-and-Hall-Textbook-of-Medical-Physiology-12th-Ed_djvu.txt (22.05.2025).
13. Смирнов А.А., Овсепьян А.Л., Квиндт П.А., Палеев Ф.Н., Борисова Е.В., Яковлев Е.В. Конечно-элементный анализ при моделировании структур сердца и аорты. *Альманах клинической медицины*. 2021;49(6):375–384.
   Smirnov A.A., Ovsepyan A.L., Kvindt P.A., Paleev F.N., Borisova E.V., Yakovlev E.V. Finite element analysis in modeling the structures of the heart and aorta. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(6):375–384. (In Russ.). https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-043
14. Rego M.F., Pinto J.C.E.M., Cota L.P., Souza M.J.F. A mathematical formulation and an NSGA-II algorithm for minimizing the makespan and energy cost under time-of-use electricity price in an unrelated parallel machine scheduling. *Peer. J. Comput. Sci*. 2022;8:e844. https://doi.org/10.7717/peerj-cs.844
15. Zhang J., Yao Y., Sun W., Tang L., Li X., Lin H. Application of the Non-dominated Sorting Genetic Algorithm II in Multi-objective Optimization of Orally Disintegrating Tablet Formulation. *AAPS Pharm. Sci. Tech*. 2022;23(6):224. https://doi.org/10.1208/s12249-022-02379-6
16. Cattelani L., Fortino V. Improved NSGA-II algorithms for multi-objective biomarker discovery. *Bioinformatics*. 2022;38(Supplement_2):ii20–ii26. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btac463
17. Joshi M., Ghadai R.K., Madhu S., Kalita K., Gao X.-Z. Comparison of NSGA-II, MOALO and MODA for Multi-Objective Optimization of Micro-Machining Processes. *Materials (Basel)*. 2021;14(17):5109. https://doi.org/10.3390/ma14175109
18. Masheane L.R., du Preez W., Combrinck J. Evaluation of the impact of stress distribution on polyurethane trileaflet heart valve leaflets in the open configuration by employing numerical simulation. *Math. Comput. Appl*. 2024;29(4):64. https://doi.org/10.3390/mca29040064
19. Майоров А.П., Тарасов В.М., Гончаренко А.М., Глушкова Т.В., Бураго А.Ю. Лазерный раскрой элементов кардиоваскулярных протезов. *Альманах клинической медицины*. 2008;17(2):115.
   Mayorov A.P., Tarasov V.M., Goncharenko A.M., Glushkova T.V., Burago A.Yu. Laser cutting of cardiovascular prosthesis elements. *Almanac of Clinical Medicine*. 2008;17(2):115. (In Russ.).
20. Онищенко П.С., Глушкова Т.В., Костюнин А.Е., Резвова М.А., Акентьева Т.Н., Барбараш Л.С. Компьютерные модели биоматериалов, применяемых для изготовления створчатого аппарата протезов клапанов сердца. *Материаловедение*. 2023;(7):30–39. https://doi.org/10.31044 / 1684-579X-2023-0-7-30-39
   Onishchenko P.S., Glushkova T.V., Kostyunin A.E., Rezvova M.A., Akentyeva T.N., Barbarash L.S. Computer models of biomaterials used for the manufacture of the valve apparatus of heart valve prostheses. *Materials Science*. 2023;(7):30–39. (In Russ.). https://doi.org/10.31044 / 1684-579X-2023-0-7-30-39

Информация о вкладе авторов

Овчаренко Е.А. – получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Онищенко П.С. – получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, полная ответственность за содержание.

Костюнин А.Е., Глушкова Т.В., Акентьева Т.Н., Борисова Н.Н., Фокеева М.П., Фокеева М.П., Клышников К.Ю. – получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, полная ответственность за содержание.

Information on author contributions

Ovcharenko E.A. – data acquisition and interpretation, article writing, article revision, approval of the final version for publication, full responsibility for content.

Onishchenko P.S. – data acquisition and interpretation, article writing, article revision, full responsibility for content.

Kostyunin A.E., Glushkova T.V., Akentyeva T.N., Borisova N.N., Fokeeva M.P., Klyshnikov K.Yu. – data acquisition and interpretation, article writing, article revision, full responsibility for content.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Овчаренко Евгений Андреевич, канд. техн. наук, заведующий лабораторией новых биоматериалов, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, http://orcid.org/0000-0001-7477-3979.

E-mail: ovchea@kemcardio.ru.

Онищенко Павел Сергеевич, младший научный сотрудник, лаборатория новых биоматериалов, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, http://orcid.org/0000-0003-2404-2873.

E-mail: onisps@kemcardio.ru.

Костюнин Александр Евгеньевич, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория новых биоматериалов, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, http://orcid.org/0000-0001-6099-0315.

E-mail: kostae@kemcardio.ru.

Глушкова Татьяна Владимировна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория новых биоматериалов, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, http://orcid.org/0000-0003-4890-0393.

E-mail: glushtv@kemcardio.ru.

Акентьева Татьяна Николаевна, младший научный сотрудник, лаборатория новых биоматериалов, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, http://orcid.org/0000-0002-0033-9376.

E-mail: akentn@kemcardio.ru.

Борисова Наталья Николаевна, младший научный сотрудник, лаборатория новых биоматериалов, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, http://orcid.org/0009-0004-1138-9653.

E-mail: borinn@kemcardio.ru.

Фокеева Марина Павловна, младший научный сотрудник, лаборатория новых биоматериалов, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, http://orcid.org/0009-0008-7392-2344.

E-mail: fokemp@kemcardio.ru.

Клышников Кирилл Юрьевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория новых биоматериалов, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, http://orcid.org/0000-0003-3211-1250.

E-mail: klyshku@kemcardio.ru.

✉ **Клышников Кирилл Юрьевич**, e-mail: klyshku@kemcardio.ru.

Поступила 04.03.2025;
рецензия получена 22.04.2025;
принята к публикации 23.04.2025.

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

Information about the authors

Evgeny A. Ovcharenko, Cand. Sci. (Tech.), Head of the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, NII KPSSZ, Kemerovo, Russia, http://orcid.org/0000-0001-7477-3979.

E-mail: ovchea@kemcardio.ru.

Pavel S. Onishchenko, Junior Research Scientist, Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, NII KPSSZ, Kemerovo, Russia, http://orcid.org/0000-0003-2404-2873.

E-mail: onisps@kemcardio.ru.

Alexander E. Kostyunin, PhD, Senior Research Scientist, Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, NII KPSSZ, Kemerovo, Russia, http://orcid.org/0000-0001-6099-0315.

E-mail: kostae@kemcardio.ru.

Tatyana V. Glushkova, PhD, Senior Research Scientist, Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, NII KPSSZ, Kemerovo, Russia, http://orcid.org/0000-0003-4890-0393.

E-mail: glushtv@kemcardio.ru.

Tatyana N. Akentyeva, Junior Research Scientist, Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, NII KPSSZ, Kemerovo, Russia, http://orcid.org/0000-0002-0033-9376.

E-mail: akentn@kemcardio.ru.

Natalia N. Borisova, Junior Research Scientist, Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, NII KPSSZ, Kemerovo, Russia, http://orcid.org/0009-0004-1138-9653.

E-mail: borinn@kemcardio.ru.

Marina P. Fokeeva, Junior Research Scientist, Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, NII KPSSZ, Kemerovo, Russia, http://orcid.org/0009-0008-7392-2344.

E-mail: fokemp@kemcardio.ru.

Kirill Yu. Klyshnikov, PhD, Senior Research Scientist, Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, NII KPSSZ, Kemerovo, Russia, http://orcid.org/0000-0003-3211-1250.

E-mail: klyshku@kemcardio.ru.

✉ **Kirill Yu. Klyshnikov**, e-mail: klyshku@kemcardio.ru.

Received 04.03.2025;
review received 22.04.2025;
accepted for publication 23.04.2025.

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-201-210
УДК 004.912:004.413:004.4'242

Разработка сервиса для автоматического извлечения именованных сущностей из неструктурированных медицинских русскоязычных текстов

Л.В. Ронжин, П.А. Астанин, С.Е. Раузина, П.А. Ядгарова, Т.В. Зарубина

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (РНИМУ им. Н.И. Пирогова), 117513, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

Аннотация

Введение. В настоящее время значительная часть медицинских данных формируется и хранится в неструктурированном (текстовом) виде. Одним из способов обработки неструктурированной информации является извлечение именованных сущностей (NER – Named entity recognition). В классическом представлении решение задачи NER при работе с медицинскими текстами сводится к поиску объектов или понятий, имеющих определенный контекст и связанных с упоминаемыми в тексте действиями или событиями. В качестве конечного множества терминов для решения подобной задачи может быть использована Унифицированная национальная медицинская номенклатура (УНМН), разрабатываемая с 2022 г. на основе международных и федеральных справочников, а также других источников. На момент выполнения исследования в открытой научной литературе не было найдено сведений о существовании инструмента для решения задачи NER при работе с неструктурированными медицинскими текстами на русском языке.

Цель исследования: разработка инструмента для извлечения именованных сущностей из русскоязычных медицинских текстов.

Материал и методы. В качестве терминологического свода для решения задачи распознавания именованных сущностей использовалась УНМН. В алгоритмы предобработки текста включены сегментация текста, токенизация и синтаксический разбор предложений, лемматизация и морфологический анализ слов. Тестирование инструмента проводилось на клинических рекомендациях (КР), актуальных на момент проведения исследования. Основной метрикой качества считалась доля автоматически верно распознанных терминов относительно экспертной разметки.

Результаты. В ходе исследования был разработан Аннотатор медицинских текстов – сервис, предназначенный для решения задачи NER с последующими разметкой и категоризацией извлекаемых терминов УНМН. Данный сервис основан на использовании больших языковых моделей и собственных лингвистических правил. Аннотатор медицинских текстов может применяться для анализа текстов на русском языке с использованием любой терминологической системы. Аннотатор медицинских текстов является гибридным инструментом, обеспечивающим автоматическое извлечение до 93% терминов из свободного текста актуальных КР. Качество работы данного сервиса сопоставимо с зарубежными инструментами для решения задачи NER при работе с текстами на английском языке: cTAKES с точностью в 91% и MetaMap – с F1-score в 88% соответственно.

Заключение. В статье представлен гибридный сервис для распознавания именованных объектов в неструктурированных медицинских текстах. Сервис был апробирован путем извлечения терминов УНМН из актуальных клинических рекомендаций с последующей проверкой медицинскими экспертами. Полученные результаты демонстрируют потенциал как этого инструмента, так и Унифицированной национальной медицинской номенклатуры.

Ключевые слова: NLP; обработка естественного языка; NER; извлечение именованных сущностей; УНМН; концепт; база знаний; онтология.

Финансирование: настоящее исследование финансируется из средств Программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030». Номер субсидии: 075-15-2021-1325 (от 30 сентября 2021 г.).

Для цитирования: Ронжин Л.В., Астанин П.А., Раузина С.Е., Ядгарова П.А., Зарубина Т.В. Разработка сервиса для автоматического извлечения именованных сущностей из неструктурированных медицинских русскоязычных текстов. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(2):201–210. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-201-210

Астанин Павел Андреевич, e-mail: med_cyber@mail.ru.

Development of a service for automatically extraction of medical concepts from Russian unstructured texts

Lev V. Ronzhin, Pavel A. Astanin, Svetlana E. Rauzina, Polina A. Yadgarova, Tatyana V. Zarubina

Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russian Federation

Abstract

Introduction. A significant part of medical data is currently generated and stored in an unstructured (textual) form. One way to process unstructured information is named entity recognition (NER). In the classical view, solving the NER problem within medical texts involves identifying objects or concepts that have a specific context related to the actions or events mentioned in the text. The National Unified Terminological System (NUTS) has been developed since 2022 based on international and federal medical thesauri and other sources. It can be used as the term set for solving problems of this type. At the time of the study, there was no available information in the scientific literature about tools solving NER problem in unstructured Russian-language medical texts.

Aim: To develop a tool for extracting named entities from Russian-language medical texts.

Material and Methods. Named entity recognition is performed using the NUTS as the terminological framework. The preprocessing pipeline includes full text segmentation, sentences tokenization and dependency parsing, words lemmatization and morphological analysis. The Annotation tool has been evaluated on clinical guidelines. The primary evaluation metric is the ratio of correctly identified terms to the total number of experts' extracted terms.

Results. As part of this study, the Annotation tool for medical texts has been developed. It is an automatized tool for extraction and categorization NUTS terms. This service is based on combined use large language models and rules. The Annotation tool can analyze texts in any language of the Indo-European group using any terminological system.

The Annotation tool is hybrid and extracts automatically up to 93% of terms from the actual unstructured guidelines texts. The quality of this service is comparable to international NER tools for English-language texts: cTAKES with 91% accuracy and MetaMap with an F1-score of 88%.

Conclusion. The article presents the Annotation tool - a hybrid service for named entity recognition within unstructured medical texts. The service was validated by extraction of NUTS terms in current clinical guidelines, with subsequent verification by medical experts. The obtained results demonstrate the promising potential of both this tool and the National Unified terminology system (NUTS).

Keywords: NLP; natural language processing; NER; named entity recognition; NUTS; concept; knowledge base; ontology.

Funding: this study was supported by the federal academic leadership program "Priority 2030" (Grant No. 075-15-2021-1333, dated September 30, 2021).

For citation: Ronzhin L.V., Astanin P.A., Rauzina S.E., Yadgarova P.A., Zarubina T.V. Development of a service for automatically extraction of medical concepts from Russian unstructured texts. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(2):201–210. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-201-210

Введение

В связи с широким внедрением информационных систем в сферу здравоохранения в последние годы наблюдается ускоряющийся рост объема накапливаемых медицинских данных, значительная доля которых продолжает формироваться в неструктурированном виде [1, 2]. Одним из путей решения этой проблемы является разработка исходно структурированных электронных медицинских документов. Это длительный и трудоемкий процесс, связанный с изучением нормативно-правовой базы и медицинской литературы, а также привлечением высококвалифицированных экспертов для детальной проработки предметной области. Альтернативным, но не менее перспективным направлением является обработка естественного языка (NLP – Natural Language Processing), основанная на использовании лингвистических правил и алгоритмов машинного обучения. Развитие инструментов NLP требует привлечения значительных технических ресурсов и больших данных.

Одной из классических задач NLP является извлечение именованных сущностей (NER – Named Entity Recognition) – объектов или понятий, имеющих определенный контекст и связанных с упоминаемыми в тексте действиями или событиями. NER может ограничиваться извлечением только сущностей для автоматической разметки различных источников информации (научных статей, клинических рекомендаций (КР), учебных пособий) при создании информационно-справочных систем. Однако при учете смыслового контекста и омонимии терминов в неструктурированных источниках (включая данные

реальной клинической практики), можно извлекать не только сущности, но и связи между ними. Две сущности и предикат, определяющий характер их взаимодействия, принято называть триплетами – элементарными единицами, необходимыми для построения подавляющего большинства баз знаний (БЗ). В подобной ситуации возможно расширение области применения NER вплоть до значительной автоматизации процесса разработки гибридных консультативно-справочных систем поддержки принятия решений с элементами интерпретации решений [3–5].

Максимальная практическая польза NER раскрывается при использовании заранее сформированного множества унифицированных терминов, связываемых с извлекаемыми сущностями и используемых для индексации текста. Важнейшим требованием является максимальная сопоставимость применяемых терминов с федеральными и международными справочниками.

Автоматическое решение задачи NER с использованием унифицированной терминологии сопряжено со следующими проблемами: дублирование одних и тех же формулировок в разных справочниках, широкая синонимия и многозначность понятий, а также существование их различных производных форм. Попытки решения данных проблем предпринимались в разных странах мира на протяжении нескольких десятилетий. Наиболее успешным путем стало объединение синонимичных формулировок в концепты – целостные языковые единицы (сущности), выделенные с учетом предметной специфики и обладающие определенным смысловым значением. Подобный принцип используется в Унифицированной медицинской языковой системе (UMLS – Unified Medical Language System), агрегирующей справочники на 13 языках мира [6]. В настоящее время UMLS обеспечивает терминологическое покрытие подавляющего большинства медицинских направлений и решает проблему обратной совместимости: любая запись из справочника будет иметь сопоставление с одним или несколькими концептами. Создание русифицированного фрагмента UMLS позволит, используя многолетний накопленный международный опыт развития данной системы, унифицировать подходы к обработке медицинских неструктурированных текстов на национальном уровне [7].

Наибольший интерес в контексте описанной проблемы вызывают разработанные на основе UMLS MetaMap и cTAKES – инструменты для разметки текстов путем извлечения из них именованных сущностей (NER – Named Entity Recognition). MetaMap и cTAKES являются относительно сопоставимыми по качеству: F1-score для MetaMap составляет 88% против точности cTAKES, равной 91% [8]. Однако в настоящее время данные инструменты применяются для решения разных задач, поскольку MetaMap предназначен для автоматической разметки научной литературы, а cTAKES – для работы с реальными медицинскими данными [6].

Процесс построения цифрового образа текста, сводимый к решению задачи NER, разметке и категоризации, принято называть аннотированием. Разработка сервиса для автоматического аннотирования медицинских текстов позволит оптимизировать процессы, связанные с созданием, обработкой и анализом клинической информации. На момент выполнения настоящего исследования в научной литературе не найдено информации о существовании валидных инструментов, применимых для аннотирования русскоязычных медицинских текстов.

Цель исследования: разработка сервиса для автоматического аннотирования медицинских текстов на русском языке.

Материал и методы

Исследование проведено в рамках программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030» на базе Института цифровой трансформации медицины (ИЦТМ) ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Для работы с данными применялись системы управления базами данных (СУБД) PostgreSQL 14 и Neo4j, для реализации алгоритмов – язык программирования Python 3.9.

В качестве терминологического свода для решения задачи NER использовалась Унифицированная национальная медицинская номенклатура (УНМН), разрабатываемая с 2022 г. на основе UMLS, федеральных справочников и других источников [7, 9]. Текущая версия УНМН имеет обратную совместимость с UMLS, содержит свыше 13 млн формулировок, агрегированных из 102 международных и 259 федеральных справочников [7]. Онтологическая модель УНМН во многом наследует особенности UMLS, главной из которых является объединение одинаковых или синонимичных формулировок в один концепт и его отнесение к одной из 127 тематических групп [10]. В настоящее время УНМН может считаться одним из крупнейших терминологических сводов на русском языке. Недавние исследования подтверждают наличие в УНМН более 1,5 млн клинически значимых терминов, что позволяет строить на ее основе решения системного уровня [11].

Для оптимизации вычислений все формулировки УНМН подвергались специальной предобработке, результат которой хранился в статичном виде и обновлялся при любом изменении концептов и терминов. Анализируемые тексты проходили предобработку в режиме реального времени. Алгоритм предобработки для терминов и текстов был одинаковым и представлял собой последовательность из четырех операций, схематично представленных на рисунке 1.

Согласно данным, представленным на рисунке 1, унифицированный алгоритм предобработки неструктурированного текста включает сегментацию (разделение текста на предложения), токенизацию (разделение предложения на токены – неделимые частицы, позволяющие оптимизировать операции поиска с переходом от посимвольного сравнения к более сложным методам), лемматизацию и морфологический анализ, а также синтаксический разбор. Каждая операция направлена на приведение текста к строго определенному стандарту. Выпадение операций из цикла предобработки приводит к значительному снижению потенциального качества NER.

Для последовательно выполняемых процедур сегментации и токенизации текста применялись семантические правила, составленные на языке регулярных выражений. Следует подчеркнуть, что выбор в пользу работы с подстроками был обусловлен возникновением большого количества ошибок при использовании на данном этапе нейронных сетей.

 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-201-210

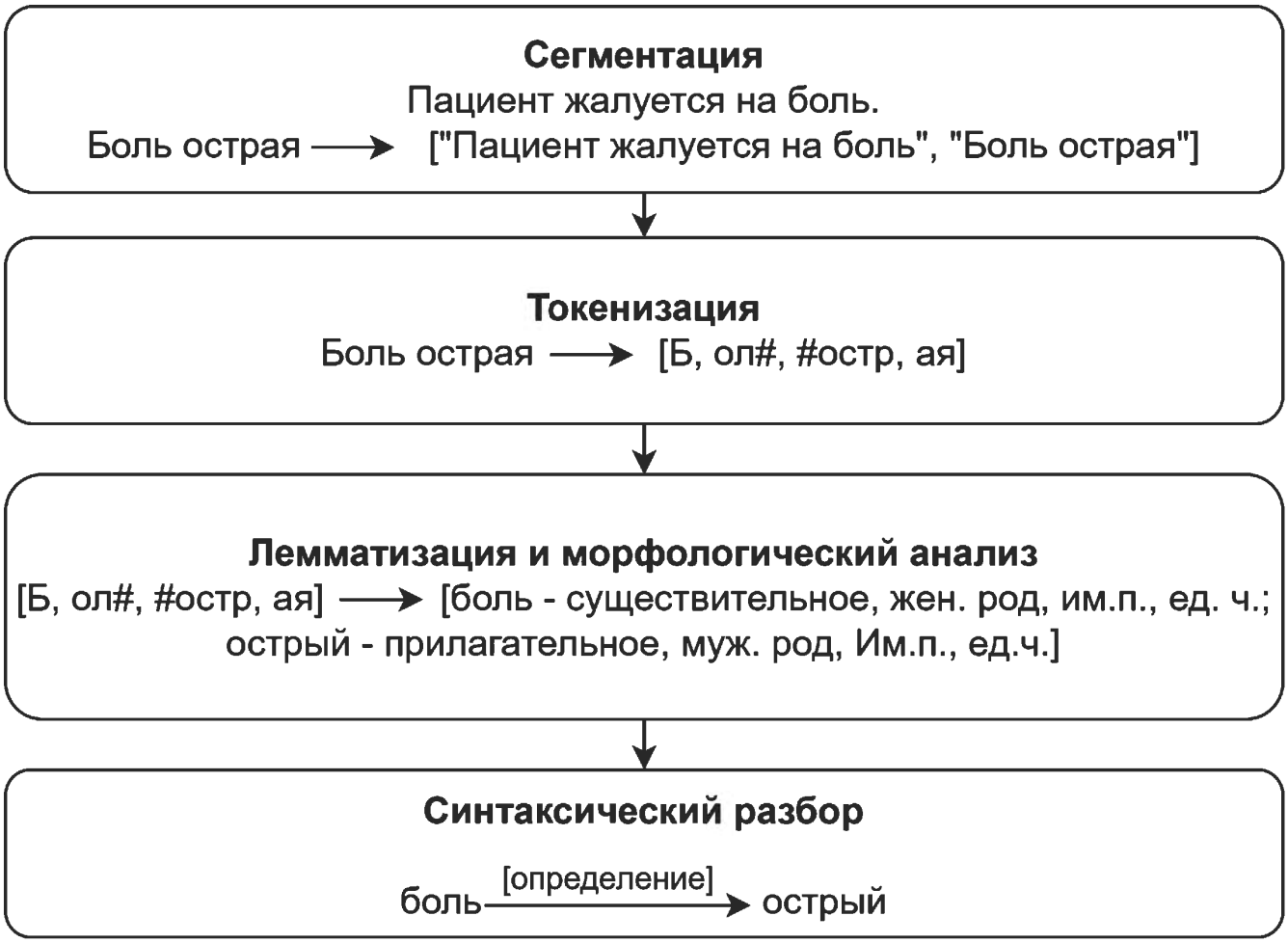


Рисунок 1. Унифицированный алгоритм предобработки неструктурированного текста
Figure 1. Unified algorithm for preprocessing unstructured text

Для устранения влияния морфологических форм на результат сравнения фрагментов текста применялась лемматизация, сохраняющая часть языковых свойств слова и направленная на приведение слова к нормальной форме – единственному числу в именительном падеже в мужском роде. Морфологический анализ и лемматизация осуществлялись гибридным способом с применением анализатора Pymorphy2, основанного на правилах и статистической частоте встречаемости словоформ, и больших языковых моделей (LLM – Large language model). На данном этапе работы с текстом в качестве LLM использовалась открытая нейронная сеть Ru-bert-case с архитектурой Transformer [12]. Итоговое решение формировалось при пересечении множеств морфологических свойств леммы, полученных в результате независимого применения двух указанных инструментов. Выбор гибридного подхода обеспечил не только учет контекста (решение задачи лингвистической неоднозначности слов и фраз), но и коррекцию неадекватных результатов работы LLM при анализе специфичных формулировок и при иных ситуациях, в которых обучающая выборка не всегда могла содержать достаточное количество примеров для покрытия всех закономерностей их применения в рамках соответствующей предметной области.

После лемматизации и морфологического разбора осуществлялась процедура синтаксического разбора или извлечения зависимостей (DP – Dependency parsing) – генерации ориентированного ациклического графа (дерева) предложения, вершинами в котором являются слова, а ребрами – связи между ними. DP является нелинейным преобразованием текста в многомерное представление, в котором мерой близости слов является их смысловая связь, а не количество слов между ними. При подобном отображении слова семантически связанные слова, расположенные на разных концах предложения, будут соединены напрямую. Следует отметить, что единой системы синтаксических связей в настоящее время не существует, однако наиболее употребимой является международная нотация Universal dependencies (UD), использованная в настоящем исследовании [13, 14].

На этапе DP применялась упомянутая ранее LLM Ru-bert-case. Для улучшения результатов DP также использовалась нейронная сеть Stanza, обученная на наборе данных Syntagrus – коллекции из предложений и удовлетворяющих требованиям UD синтаксических деревьев [15, 16]. Полученный первичный результат DP корректировался с использованием набора эмпирических правил, которые устанавливали соответствие синтаксических связей и частей речи слов, а также задавали разные веса атрибутам слова в зависимости от их источника (Pymorphy2 или LLM). Корректировка морфологических свойств и лемм производилась также на основе взвешенного пересечения множеств морфологических вариантов слова. При работе с длинными предложениями приоритет отдавался LLM для значений всех атрибутов (кроме леммы).

При наличии слова в Едином справочнике медицин-

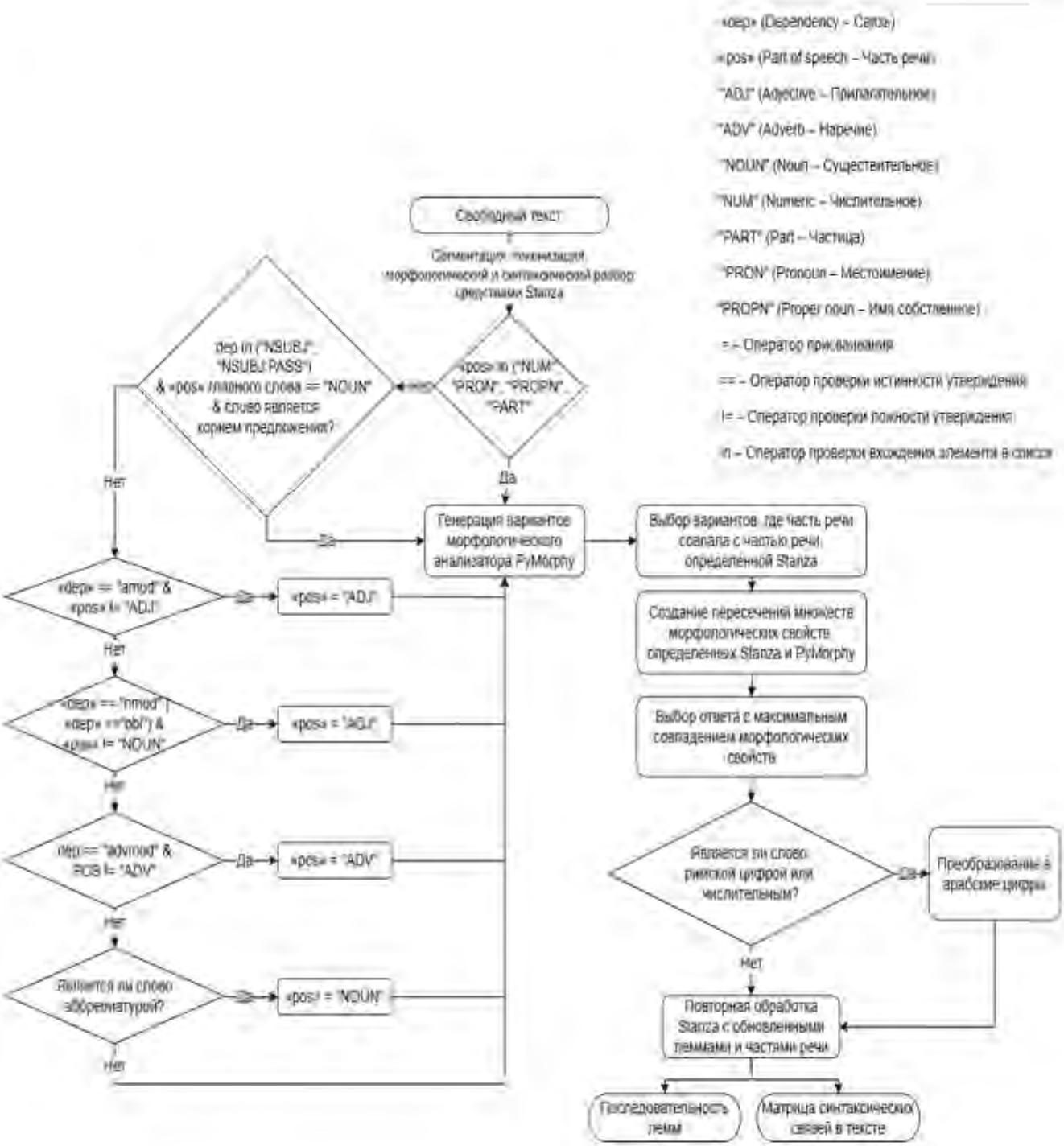


Рисунок 2. Гибридный алгоритм лемматизации и морфологического разбора с коррекцией результатов правилами
Figure 2. Hybrid algorithm for lemmatization and morphological analysis with result correction using rules

ских аббревиатур, разработанном ранее на основе анализа аннотаций к научным статьям на русском языке, ему принудительно присваивалась часть речи «PROPN» (существительное, имя собственное) [9]. Все леммы приводились к нижнему регистру.

Особое внимание уделялось нормализации числительных, для которых может существовать большое количество способов обозначения в медицинской литературе. Для стандартизации способа записи терминов УНМН и вводимого текста все порядковые, количественные числительные и римские цифры конвертировались в арабские цифры.

Также производилось удаление сочинительных союзов, некоторых частиц, знаков препинания и «стоп-слов» – служебных слов, наличие или отсутствие которых не приводит к искажению смысла текста [17]. Важно отметить, что использование фиксированного списка последних будет приводить к искажению смысла текста, поскольку в определенном контексте «стоп-слово» может стать ключевым. По этой причине удаление «стоп-слов» осуществлялось с предварительным анализом связей, входящих в узел данного слова.

Гибридный алгоритм лемматизации и морфологического разбора с коррекцией результатов правилами представлен на рисунке 2.

 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-201-210

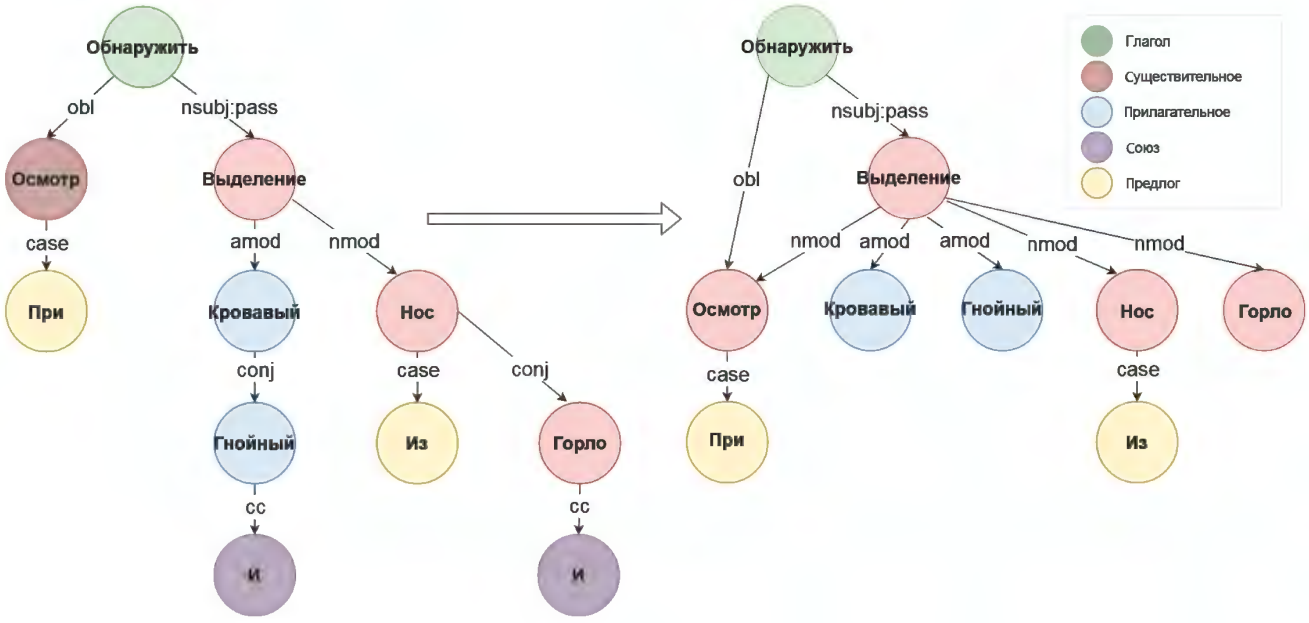


Рисунок 3. Пример синтаксического графа предложения до и после коррекции связей
Figure 3. Example of a syntactic graph of a sentence before and after the correction of relationships

После выполнения действий, представленных на рисунке 2, скорректированные леммы вновь подавались на вход нейросети, после чего выполнялся повторный синтаксический разбор. Таким образом, процедуры сегментации и токенизации текста выполнялись однократно, а лемматизации, морфологического и синтаксического разборов – двукратно.

Следует уточнить, что синтаксический граф также подвергался коррекции для обеспечения возможности последующего поиска изоморфизмов (подграфов). В первую очередь изменениям подвергалось отображение союзных («conj» – conjugated) частей предложения, поскольку в нотации UD принято конструировать ветку с союзными частями путем соединения их друг за другом в порядке их следования в предложении. Наличие подобных соединений приводило бы к значительному снижению специфичности поиска изоморфизмов терминов в таких конструкциях. В связи с этим вся цепочка узлов со связями с типом «conj» соединялась непосредственно с корневым словом связью с тем же типом, который был у связи корневого слова с первым элементом цепочки конъюгатов.

Также в процессе коррекции синтаксического графа осуществлялась симметризация (дублирование в обратном направлении) связей с типом «parataxis», обозначающим соединение двух частей сложного предложения без использования запятых и союзов (как правило, с использованием двоеточия, тире и скобок).

Отдельно следует отметить, что в одном предложении может быть только одно сказуемое, которое, согласно нотации UD, считается главным словом предложения и имеет соответствующую корневую метку. В безглагольных фразах сказуемым чаще всего является определение. Без реверса подлежащего и сказуемого поиск фраз внутри сложных предложений был бы невозможен из-за обратного направления связи. По этой причине в ряде случаев, определенных эмпирическими правилами, производился реверс подлежащего и сказуемого путем изменения направления связи между ними на противоположное. Пример коррекции связей синтаксического графа предложения представлен на рисунке 3.

Для тестирования Аннотатора медицинских текстов (далее – АМТ; Аннотатор; Сервис) использовались актуальные на момент проведения исследования КР по ряду социально значимых общетерапевтических и профильных патологий (язвенная болезнь, острые нарушения мозгового кровообращения, желудочно-кишечные кровотечения у взрослых, рак желудка, гастрит и дуоденит, хроническая обструктивная болезнь легких, внебольничная пневмония у взрослых). Из КР по перечисленным нозологиям экспертным способом извлекались клинически значимые термины. Затем извлеченные списки терминов сравнивались со списками, полученными в ходе работы АМТ. В качестве главной метрики качества аннотирования использовалась точность – отношение числа правильно выделенных Аннотатором терминов к общему числу терминов, найденных экспертами.

Результаты

В настоящем исследовании задача аннотирования неструктурированного текста сводилась к поиску подграфов терминов УНМН (изоморфизмов) в синтаксическом графе предложения методом сплошного перебора. Основной проблемой, возникшей при решении данной задачи, стала оптимизация вычислений, поскольку задача поиска графовых изоморфизмов имеет степенную сложность и не может быть реализована в приемлемые для пользователя сроки при обработке всех формулировок УНМН.

Следует отметить, что математического алгоритма, обеспечивающего снижение сложности задачи поиска изоморфизмов, в настоящее время не существует [18]. Собственные решения, строившиеся с использованием графовой СУБД Neo4j и элементов асинхронного программирования, приводили к экспоненциальному росту

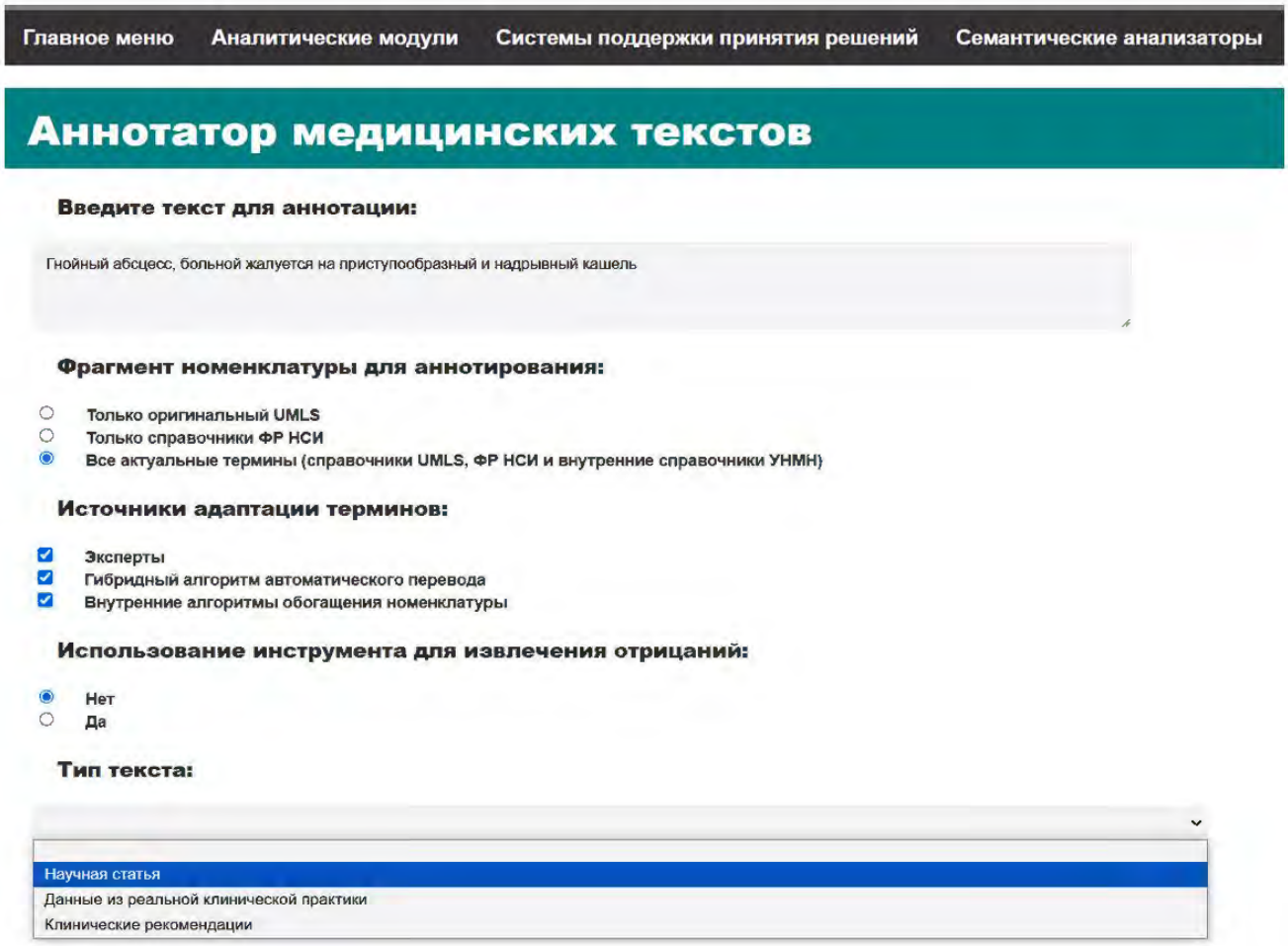


Рисунок 4. Интерфейсное решение для пользовательской работы с Аннотатором медицинских текстов
Figure 4. Interface solution for user work with Medical Text Annotator

временных затрат при увеличении размера графа предложения и числа терминов УНМН, которые необходимо найти в аннотируемом тексте.

Поскольку количество формулировок УНМН превышает 13 млн, единственным оптимизационным решением могло стать снижение числа терминов, выступающих в качестве потенциальных кандидатов для поиска. В связи с вышесказанным в список кандидатов включались только те формулировки УНМН, у которых все леммы исходно присутствовали в аннотируемом тексте. Данный способ является разновидностью полнотекстового поиска с перестановкой слов с бесконечным сдвигом и имеет максимальную чувствительность (в сравнении со всеми другими методами полнотекстового поиска).

Таким образом, с целью оптимизации работы Аннотатора для подбора кандидатов использовался высокочувствительный метод полнотекстового поиска с перестановкой слов, а для отсеивания лишних терминов и формирования итогового списка извлеченных сущностей применялся высокоточный, но затратный по времени поиск графовых изоморфизмов.

Итоговый оптимизированный алгоритм АМТ был реализован в виде микросервиса, доступного посредством программного интерфейса приложения (API – Application programming interface) и через аналитическую систему (АС) для работы с медицинскими онтологиями [11]. Сервис принимает на вход неструктурированный медицинский текст, внутренние идентификаторы источников адаптации и справочников терминов УНМН, а также расширяемый в настоящее время набор дополнительных переменных для уточнения запроса (рис. 4). Аннотатор обеспечивает категоризацию выделенных из текста формулировок путем указания их принадлежности к концептам (и соответствующим им тематическим группам) из сформированного с помощью фильтров подмножества УНМН.

В настоящее время в интерфейсе АС присутствует автоматизированное рабочее место (АРМ) аналитика. Элементы данного АРМ использовались при первичном тестировании Аннотатора, которое заключалось в сопоставлении результатов его работы с результатами решения задачи NER экспертным способом. В процессе валидации результатов тестирования принимали участие четверо врачей-экспертов с высшим образованием по специальности «Медицинская кибернетика». Двое экспертов имели ученую степень кандидата медицинских наук.

Каждый эксперт работал с разделами КР «Этиология и патогенез» и «Диагностика» (или схожими по наименованию и по смыслу разделами), произвольно выбирая по десять абзацев и выписывая из них все клинически значимые термины. Формируемые списки терминов счита-

лись эталонными и использовались при количественной оценке результатов автоматического аннотирования. Таким образом, каждый текст имел два списка выделенных из него терминов: один из них получался автоматически, а второй – экспертным способом.

Результат работы Аннотатора был тесно связан с терминологическим обогащением УНМН и всегда укладывался в один из четырех возможных сценариев (исходов, ситуаций). Первый вариант исхода предполагал наличие термина в УНМН и его успешное нахождение Сервисом в тексте. Доля данного сценария в общей структуре результатов работы АМТ определяла фактическое качество аннотирования медицинского текста с привязкой к текущей версии УНМН. Вторая ситуация предполагала наличие термина в УНМН при его отсутствии в числе найденных при аннотировании. Доля случаев, соответствующих данному исходу, позволяет дать оценку работы непосредственно алгоритма аннотирования и определить долю ошибок, связанных с неправильными сегментацией, токенизацией, лемматизацией, синтаксическим или морфологическим разборами текста. Третья ситуация объединяла случаи, при которых термин не находился Аннотатором по причине отсутствия соответствующей формулировки в УНМН. В качестве примера можно привести пару терминов «Лейциноз» и «Болезнь кленового сиропа», которые являются синонимичными и относятся к одному концепту, однако один из них мог отсутствовать в УНМН на момент тестирования Сервиса по причине отсутствия такой формулировки. Доля данного сценария позволяет дать системную количественную оценку экспертной проработки терминологии УНМН: чем меньше их доля, тем выше степень покрытия клинической области релевантными формулировками. Четвертый исход предполагал отсутствие не только необходимой формулировки, но и концепта, который присутствовал в анализируемом предложении.

Проблемы, отнесенные к третьему и четвертому сценариям, ликвидировались экспертами за счет добавления новых объектов (формулировок и концептов) с использованием редактора базы знаний – специального фрагмента автоматизированного рабочего места, представленного в аналитической системе для работы с УНМН. Важно отметить, что ошибочно извлеченные сервисом термины не всегда учитывались при подсчете долей исходов. Причины неправильного отнесения термина к сценарию были связаны преимущественно с человеческим фактором. Кроме того, качество аннотирования могло искажаться из-за омонимичных терминов (имеющих множество разных значений). Следует отметить, что текущие условия тестирования предполагали поиск составных терминов, поскольку эксперт мог выделить как цельный термин «острая боль через полчаса или час после еды», так и два отдельных термина «острая боль» и «боль после еды». По этой причине выдача Аннотатором всех трех вариантов не считалась ошибкой, если они совпадали по смыслу с содержанием текста КР.

Результаты тестирования АМТ позволили установить, что использование текущей версии УНМН обеспечивает автоматическое извлечение 63,0% (204 из 324) терминов из неструктурированного текста КР. Однако необходимо отметить, что значительная часть концептов (28,1%; n = 91) не была исходно представлена в УНМН, что привело к занижению метрик качества работы Аннотатора при рассмотрении его в качестве универсального инструмента для решения задачи NER (а не в качестве средства для разметки медицинских текстов). Кроме того, 4,0% (*n* = 13) концептов не имели в своем составе необходимой клинической формулировки. Качество решения задачи NER Сервисом (при допущении, что УНМН содержит достаточное количество клинических формулировок) составило 92,7%, поскольку 204 из 220 имевшихся формулировок были лемматизированы и извлечены из графа предложения верно.

Обсуждение

В настоящее время NER считается одним из наиболее сложных направлений NLP. Результаты решения подобного рода задач широко применимы как в научно-исследовательской деятельности, так и в реальной клинической практике.

Наиболее эффективными инструментами решения задач NLP (в частности, NER) признаются LLM, обучаемые на массивных корпусах текстов и хранящие в неинтерпретируемом виде закономерности естественного языка. Поскольку зависимость частоты употребления термина от его специфичности подчинена распределению Парето, правомерно считать, что в LLM, обучаемых на всем доступном корпусе текстов, закономерности естественного языка отражаются крайне неравномерно [19]. В связи с этим наибольшие трудности при автоматизированном анализе неструктурированной информации возникают при работе с узкоспециализированной терминологией, закономерности использования которой не всегда покрываются LLM должным образом.

В рамках настоящего исследования был создан гибридный инструмент для решения задач NER и категоризации извлекаемых терминов при работе с неструктурированными текстами. В текущий момент Аннотатор обеспечивает извлечение только терминов, однако его развитие и наполнение правилами способно преобразовать его в полноценный инструмент для извлечения связей и наполнения ими баз знаний. Сервис основан на использовании гибридного подхода (LLM и символьных правил) и является одним из первых в своем роде инструментов для решения задачи NER при работе с медицинскими текстами на русском языке. Качество работы АМТ сопоставимо с зарубежными аналогами (MetaMap, cTAKES) и при работе с текстами КР может достигать 93%. Созданный инструмент может применяться для анализа текстов на русском языке с использованием любого множества терминов.

Аннотатор позволяет находить термины, представленные в тексте разорванными фразами, что отличает его от всех существующих на сегодняшний день алгоритмов NER для русскоязычных текстов. Важно отметить, что АМТ способен использовать любую терминологическую базу (не только медицинскую), однако при использовании УНМН качество решения задачи NER будет максимально высоким ввиду масштабности данной терминологической системы. Существует возможность тонкой настройки запроса и ограничения перечня терминов для разметки на основе всего атрибутивного состава концептов и формулировок УНМН.

Использование концептов УНМН в качестве терминологического свода для аннотирования текста сохраняет обратную совместимость разметки, в связи с чем последняя не потеряет своей актуальности даже после обновления федеральных или международных справочников.

Следует отдельно подчеркнуть, что термины ежедневно обновляются за счет актуализации федеральных и международных справочников, входящих в ее состав, а также за счет непрерывной работы экспертов и алгоритмов автоматического обогащения УНМН.

Для использования текущей версии Аннотатора установлено два ограничения. Первое связано с максимально допустимым количеством слов в термине (не более 16), второе – с максимально допустимой длиной вводимого текста (не более 1000 слов). Правило, связанное с ограничением максимальной длины термина, формировалось эмпирически и предназначалось для удаления из свода медицинских терминов дефиниций и анкетных данных, которые также присутствуют в справочниках УНМН. В свою очередь ограничение длины вводимого текста в 1000 слов, или 2048 токенов, наследовалось от базовой модели LLM (Ru-bert-case), на основе которой строился Сервис.

Важно отметить, что текущая версия сервиса предназначена для работы с текстом, написанным строго в соответствии с правилами русского языка. Качество извлечения терминов из неструктурированного текста может заметно снижаться при наличии в нем орфографических ошибок. Менее чувствительным по отношению к пунктуационным ошибкам является Аннотатор медицинских текстов. Следует отметить, что в настоящее время устранение лексической неоднозначности реализовано на уровне контекста предложения для всех терминов УНМН, кроме аббревиатур.

К перспективам настоящего исследования относятся разработка алгоритмов коррекции ошибок в медицинских текстах и разрешения двойственности аббревиатур, совершенствование гибридного алгоритма лемматизации, формирование свода правил для распознавания полярности упоминания термина (утвердительный – affirmation или отрицательный – negation), а также обогащение УНМН новыми концептами и формулировками.

Заключение

Разработанный Аннотатор медицинских текстов позволяет автоматически извлекать до 93% терминов из неструктурированного текста КР. Качество работы данного сервиса сопоставимо с зарубежными аналогами при работе с текстом на английском языке: cTAKES с точностью в 91% и MetaMap – с F1-score в 88%.

Созданный программный продукт способен использовать любую терминологическую систему, в том числе УНМН, объединяющую более 13 млн формулировок из международных и федеральных справочников. На сегодняшний день аналогичных решений, обеспечивающих подобную автоматическую обработку медицинских текстов на русском языке с привязкой извлеченных сущностей к единой терминологической системе, в доступной литературе не обнаружено.

Литература / References

1. Гусев А.В., Зингерман Б.В., Тюфилин Д.С., Зинченко В.В. Электронные медицинские карты как источник данных реальной клинической практики. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2(2):8–20. https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-13
Gusev A.V., Zingerman B.V., Tjufilin D.S., Zinchenko V.V. Electronic medical records as a source of real-world clinical data. *Real-world data & evidence*. 2022;2(2):8–20. (In Russ.). https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-13
2. Лебедев С.В., Жукова Н.А. Слияние медицинских данных на основе онтологий. *Онтология проектирования*. 2017;7(2):145–159. https://doi.org/10.18287/2223-9537-2017-7-2-145-159
Lebedev S.V., Zhukova N.A. Ontology-driven approach to medical data fusion. *Ontology of Designing*. 2017; 7(2):145–159. (In Russ.). https://doi.org/10.18287/2223-9537-2017-7-2-145-159
3. Demner-Fushman D., Chapman W.W., McDonald C.J. What can natural language processing do for clinical decision support? *Journal of Biomedical Informatics*. 2009;42(5):760–772. https://doi.org/10.1016/j.jbi.2009.08.007
4. Aronson A.R., Lang F.M. An overview of MetaMap: historical perspective and recent advances. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2010;17(3):229–236. https://doi.org/10.1136/jamia.2009.002733
5. Hunter L.E. Life sciences linkout. *Journal of Biomedical Informatics*. 2006;39(2):192–202. https://doi.org/10.1016/j.jbi.2005.09.006
6. Humphreys B.L, Tuttle M.S. Something new and different: The Unified Medical Language System. *Information services & use*. 2022;42(1):95–106. https://doi.org/10.3233/ISU-210138
7. Зарубина Т.В., Раузина С.Е., Астанин П.А. Создание базы медицинских знаний на основе национального метатезауруса для унификации разработки систем поддержки принятия клинических решений. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2024;79(2):175–192. https://doi.org/10.15690/vramn17390
Zarubina T.V., Rauzina S.E., Astanin P.A. Creation of a Medical Knowledge Base for Unify the Development of Clinical Decision Support Systems Based on the National Metathesaurus. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(2):175–192. (In Russ.). https://doi.org/10.15690/vramn17390
8. Reátegui R., Ratté S. Comparison of MetaMap and cTAKES for entity extraction in clinical notes. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2018;18(S3):74. https://doi.org/10.1186/s12911-018-0654-2
9. Астанин П.А., Ронжин Л.В., Федоров А.А., Раузина С.Е., Зарубина Т.В. Автоматизированная система извлечения аббревиатур терминов унифицированной национальной медицинской номенклатуры из текстов научных статей. *Врач и информационные технологии*. 2023;4:24–35. https://doi.org/10.25881/18110193_2023_4_24
Astanin P.A., Ronzhin L.V., Fedorov A.A., Rauzina S.E., Zarubina T.V. Automated abbreviations recognition system for unified national medical nomenclature filling with using Russian language unstructured text of articles. *Medical doctor and information technologies*. 2023;4:24–35. (In Russ.). https://doi.org/10.25881/18110193_2023_4_24
10. Астанин П.А., Раузина С.Е., Зарубина Т.В. Построение этиопатогенетического образа концептов метатезауруса UMLS с использованием графовых метрик. *Программные системы: теория и приложения*. 2023;14(3):59–94. https://doi.org/10.25209/2079-3316-2023-14-3-59-94
Astanin P.A., Rauzina S.E., Zarubina T.V. Computing the UMLS concepts etiopathogenetic image using graph metrics. *Program Systems: Theory and Applications*. 2023;14(3):59-94. (In Russ.). https://doi.org/10.25209/2079-3316-2023-14-3-59-94
11. Астанин П.А., Раузина С.Е., Зарубина Т.В. Автоматизированная система извлечения клинически релевантных терминов UMLS из текстов англоязычных статей на примере аксиального спондилоартрита. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2023;69(3):14. https://doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-3-14
Astanin P.A., Rauzina S.E., Zarubina T.V. Automated system for recognizing clinically relevant UMLS terms in texts of the English-language articles exemplified by axial spondyloarthritis. *Social'nye aspekty zdorov'a naselenia*. 2023;69(3):14. (In Russ.). https://doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-3-14
12. Abdaoui A., Pradel C., Sigel G. Load what you need: Smaller versions of multilingual BERT. In: Proceedings of SustaiNLP / EMNLP; 2020. https://doi.org/10.48550/arXiv.2010.05609
13. Droganova K., Lyashevskaya O., Zeman D. Data conversion and consistency of monolingual corpora: Russian UD treebanks. Proceedings of the 17th International Workshop on Treebanks and Linguistic Theories

(TLT 2018); December 13–14, 2018; Oslo University, Norway. Linköping Electronic Conference Proceedings 155;7:52–65.
14. Marneffe M.-C., Manning C., Nivre J., Zeman D. Universal Dependencies. *Computational Linguistics*. 2021;47(2):255–308. https://doi.org/10.1162/coli_a_00402
15. Qi P., Zhang Y., Zhang Y., Bolton J., Manning C.D. Stanza: A Python natural language processing toolkit for many human languages. Proceedings of the 58th Annual Meeting of the Association for Computational Linguistics: System Demonstrations. 2020;101–108. https://doi.org/10.18653/v1/2020.acl-demos.14
16. Дяченко П.В., Иомдин Л.Л., Лазурский А.В., Митюшин Л.Г., Подлесская О.Ю., Сизов В.Г. и др. Современное состояние глубоко аннотированного корпуса текстов русского языка (СинТагРус). В кн.: Национальный корпус русского языка: 10 лет проекту. Труды Института русского языка им. В.В. Виноградова. М.; 2015:272–299.
Dyachenko P.V., Iomdin L.L., Lazursky A.V., Mityushin L.G., Podleskaya O.Yu., Sizov V.G., Frolova T.I., Tsinman L.L. The Current State of the Deeply Annotated Corpus of Russian Language Texts (SinTagRus). In: National Corpus of the Russian Language: 10 Years of the Project. Proceedings of the V.V. Vinogradov Institute of Russian Language. Moscow; 2015:272–299. (In Russ.).
17. Гращенко Л.А. О модельном стоп-словаре. *Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение физико-математических, химических, геологических и технических наук*. 2013;1(150):40–46.
Grashhenko L.A. Application of modeling stop-list. *News of the National Academy of Sciences of Tajikistan. Department of physical, mathematical, chemical, geological and technical sciences*. 2013;1(150):40–46. (In Russ.).
18. Asiler M., Yazıcı A. BB-Graph: A subgraph isomorphism algorithm for efficiently querying big graph databases. Preprint [arXiv:1706.06654]; 2018. https://doi.org/10.1234/abcd.5678
19. Синева И.С., Головченко В.Е. Применение методов многомерного статистического анализа и NLP для классификации научных публикаций. *DSPA: Вопросы применения цифровой обработки сигналов*. 2024;14(2):44–51.
Syneva I.S., Golovchenko V.E. Application of multidimensional statistical analysis and NLP methods for classifying scientific publications. *DSPA: Digital Signal Processing*. 2024;14(2):44–51. (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Ронжин Л.В. – дизайн исследования, проектирование и реализация компонентов сервиса, подготовка текста рукописи.

Астанин П.А. – реализация компонентов сервиса, статистический анализ результатов, подготовка и оформление текста рукописи.

Раузина С.Е. – подготовка текста рукописи, общее руководство исследованием.

Ядгарова П.А. – подготовка текста рукописи.

Зарубина Т.В. – подготовка текста рукописи, общее руководство исследованием.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Ronzhin L.V. – study concept, design and implementation of service components, preparation of manuscript.

Astanin P.A. - implementation of service components, statistical analysis of results, preparation and formatting of manuscript.

Rauzina S.E. - preparation of the manuscript, general supervision of the research.

Yadgarova P.A. – preparation of the manuscript.

Zarubina T.V. - preparation of the manuscript, general supervision of the research.

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

Сведения об авторах

Ронжин Лев Вячеславович, аналитик лаборатории семантического анализа медицинской информации, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, http://orcid.org/0000-0002-4653-1611.

E-mail: levronzhin@gmail.com.

Астанин Павел Андреевич, аналитик лаборатории семантического анализа медицинской информации, ассистент кафедры медицинской кибернетики и информатики им. С.А. Гаспаряна, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, http://orcid.org/0000-0002-1854-8686.

E-mail: med_cyber@mail.ru.

Раузина Светлана Евгеньевна, канд. мед. наук, доцент, заведующий лабораторией семантического анализа медицинской информации, доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики им. С.А. Гаспаряна, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, http://orcid.org/0000-0002-9535-2847.

E-mail: rauzina@mail.ru.

Ядгарова Полина Алексеевна, аналитик лаборатории цифрового развития медицинского образования, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, http://orcid.org/0000-0002-5105-3124.

E-mail: polina@yadgarova.ru.

Зарубина Татьяна Васильевна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор Института цифровой трансформации медицины, заведующий кафедрой медицинской кибернетики и информатики им. С.А. Гаспаряна, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, http://orcid.org/0000-0002-4403-8049.

E-mail: t_zarubina@mail.ru.

Астанин Павел Андреевич, e-mail: med_cyber@mail.ru.

Поступила 08.04.2025;
рецензия получена 30.04.2025;
принята к публикации 21.05.2025.

Information about the authors

Lev V. Ronzhin, Analyst, Laboratory of Semantic Analysis of Medical Information, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, http://orcid.org/0000-0002-4653-1611.

E-mail: levronzhin@gmail.com.

Pavel A. Astanin, Analyst, Laboratory of Semantic Analysis of Medical Information; Assistant, S. A. Gasparyan Department of Medical Cybernetics and Computer Science, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, http://orcid.org/0000-0002-1854-8686.

E-mail: med_cyber@mail.ru.

Svetlana E. Rauzina, PhD, Associate Professor, Head of the Laboratory of Semantic Analysis of Medical Information; Associate Professor, S. A. Gasparyan Department of Medical Cybernetics and Computer Science, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, http://orcid.org/0000-0002-9535-2847.

E-mail: rauzina@mail.ru.

Polina A. Yadgarova, Analyst, Laboratory of Digital Development of Medical Education, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, http://orcid.org/0000-0002-5105-3124.

E-mail: polina@yadgarova.ru.

Tatyana V. Zarubina, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Director of the Institute of Digital Transformation of Medicine; Head of the S.A. Gasparyan Department of Medical Cybernetics and Computer Science, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, http://orcid.org/0000-0002-4403-8049.

E-mail: t_zarubina@mail.ru.

Pavel A. Astanin, e-mail: med_cyber@mail.ru.

Received 08.04.2025;
review received 30.04.2025;
accepted for publication 21.05.2025.

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-211-217
УДК 616-091:004.8(048.8)

Применение искусственного интеллекта в патологической анатомии

Д.С. Шворoб[1], Т.А. Васяева[2], Е.А. Хрюкин[2], А.В. Папакина[1]

[1] Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького (ДонГМУ им. М. Горького),
283003, Российская Федерация, Донецкая Народная Республика, Донецк, пр. Ильича, 16

[2] Донецкий национальный технический университет (ДонНТУ),
283001, Российская Федерация, Донецкая Народная Республика, Донецк, ул. Артема, 58

Аннотация

Развитие цифровых технологий и алгоритмов компьютерного зрения расширяет возможности использования искусственного интеллекта (ИИ) в патологической анатомии. Нейросети, основанные на глубоком обучении (ГО), успешно разрабатываются и применяются для выполнения задач, связанных с диагностикой и классификацией опухолей, идентификацией иммуногистохимических маркеров, морфометрии. Применение ИИ не только способствует объективизации диагностического процесса, но и снижает нагрузку на врача-патологоанатома, позволяя концентрироваться на более сложных случаях. Несмотря на это, существуют ограничения внедрения нейросетей в рутинную патологоанатомическую практику, включающие финансовые и юридические трудности, а также недоверчивое отношение к автоматической диагностике у врачей и пациентов. В обзоре литературы представлена информация об ИИ, машинном обучении (МО) и архитектурах нейросетей, а также об их интеграции в практику врача-патологоанатома. Перечислены программные продукты, использующиеся для количественных морфологических исследований, диагностики и прогнозирования заболеваний. Совокупность разработанных программ на основе ИИ указывает на значительный интерес и актуальность их использования в патологоанатомической практике и открывает новые границы в персонифицированной медицине.

Ключевые слова: нейронная сеть; искусственный интеллект; патологическая анатомия; полнослайдовые изображения; морфологическое исследование.

Финансирование: исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.

Для цитирования: Шворoб Д.С., Васяева Т.А., Хрюкин Е.А., Папакина А.В. Применение искусственного интеллекта в патологической анатомии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(2):211–217. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-211-217

Шворoб Данил Сергеевич, e-mail: mcshady@mail.ru.

Application of artificial intelligence in pathology

Danil S. Shvorob[1], Tatyana A. Vasyaeva[2], Evgeniy A. Khriukin[2], Anna V. Papakina[1]

[1] M. Gorky Donetsk State Medical University, 16, Il'icha ave., Donetsk, 283003, Donetsk People's Republic, Russian Federation

[2] Donetsk National Technical University, 58, Artema str., Donetsk, 283001, Donetsk People's Republic, Russian Federation

Abstract

The development of digital technologies and computer vision algorithms extends the possibilities of Artificial Intelligence application in pathology. Neural networks based on deep learning are being successfully developed and used to perform tasks related to the diagnosis and classification of tumors, identification of immunohistochemical markers and morphometry. The use of Artificial Intelligence not only contributes to the objectification of the diagnostic process, but also reduces the burden on the pathologists, allowing them to concentrate on more complex cases. Despite this, there are limitations to the introduction of neural networks into routine pathology practice, including financial and legal difficulties, as well as a distrustful attitude towards automatic diagnosis among doctors and patients. The literature review provides information on Artificial Intelligence, machine learning and neural network architecture, as well as their integration into the practice of a pathologist. The software products used for quantitative morphological studies, diagnosis and prognosis of diseases are listed. The set of developed AI-based programs indicates a significant interest and relevance of their use in pathological and anatomical practice and opens new frontiers in personalized medicine.

Keywords: neural network; artificial intelligence; pathology; whole slide imaging; morphological research.

Funding: the work was performed without grant or financial support from public, non-profit and commercial organization.

For citation: Shvorob D.S., Vasyaeva T.A., Khriukin E.A., Papakina A.V. Application of artificial intelligence in pathology. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(2):211–217. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-211-217

Искусственный интеллект (ИИ) – это область исследований в компьютерной лингвистике и информатике, направленная на разработку интеллектуальных информационных систем, способных выполнять задачи, обычно требующие человеческого интеллекта [1]. К подобным сложным функциям можно отнести автоматическое управление автомобилем, анализ статистических данных, выявление случаев мошенничества, интерпретацию юридических решений, доказательство математических теорем и т. д. [2].

Отдельной отраслью ИИ является машинное обучение (МО), цель которой состоит в разработке и изучении статистических алгоритмов, способных обучаться на обширных и разнообразных объемах данных, используя несколько уровней анализа, с последующим выполнением задач без четких инструкций [3]. К разновидностям МО относятся обучение с учителем и без него, обучение с подкреплением, активное, потоковое, а также глубокое обучение (ГО).

Обучение с учителем представляет собой процесс обучения ИИ на основе предварительно размеченных данных. В методе обучения без учителя ИИ самостоятельно анализирует данные и находит в них скрытые структуры. Обучение с подкреплением реализуется в принятии ИИ последовательности действий, после которой производится обратная связь в виде награды или штрафа. Активное обучение – это метод, при котором ИИ самостоятельно выбирает наиболее подходящий вариант обучения из предложенных экспертом. Потоковое обучение представляет собой разновидность МО, в котором ИИ обновляется непрерывно по мере поступления новых данных.

Наконец, ГО специализируется на создании глубоких нейронных сетей, способных извлекать высокоуровневые признаки из большого количества разнообразных исходных данных. Такие нейронные сети состоят из входного слоя, множества скрытых слоев и выходного слоя, повторяя архитектуру головного мозга, что позволяет ИИ самостоятельно выявлять и иерархически представлять сложные зависимости в данных. Именно с методами ГО связывают развитие компьютерного зрения, распознавания речи, синхронного перевода и т. д.

К наиболее распространенным типам глубоких нейронных сетей относятся генеративно-состязательная сеть (ГСС), сверточная (СНС) и рекуррентная нейронная сеть (РНС). СНС эффективна при обработке изображений, благодаря выявлению в них локальных шаблонов или признаков. РНС обладает возможностью моделировать последовательные и временные зависимости в данных и эффективна для обработки речи, машинного перевода и анализа временных рядов. ГСС используется для создания реалистичных ранее не существующих данных из заданного для обучения набора (например, генерация изображений, аудио) [4].

В медицине наибольшее распространение приобрели СНС, нацеленные на эффективное распознавание образов. СНС находят применение в диагностических дисци-

плинах, основанных на анализе изображений, таких как патологическая анатомия, радиология, офтальмология, дерматоскопия [5–7].

Методы ИИ все чаще применяются в патологоанатомической практике для решения широкого спектра задач при анализе изображений: от тривиальных, таких как распознавание и подсчет объектов, до более сложных – морфодиагностика, прогнозирование исхода заболевания. Внедрение ИИ для решения подобных задач обеспечивает повышение эффективности работы врача-патологоанатома за счет более эффективного распределения ресурсов, повышения экономической эффективности службы и более объективного проведения гистологической диагностики.

Патологическая анатомия более 20 лет назад начала интенсивный путь цифровизации и компьютеризации. Этому способствовали достижения в области качества фотографий, заложившие основы для развития телемедицинской патологической анатомии, позволяющей осуществлять электронную передачу цифровых изображений для удаленной постановки диагноза, обеспечивать качество образования и научных исследований. Существует три основных механизма получения изображений в телемедицинской патологической анатомии: статический (фото), динамический (видео) и полнослайдовое изображение (англ. whole slide imaging (WSI)) [8]. Последний начал применяться в 2017 г. с началом использования гистосканеров, основанных на технологии WSI, что дало огромный толчок в цифровизации патологической анатомии и позволило полностью имитировать просмотр гистологического препарата за световым микроскопом, выводя изображение на монитор, проектор или мобильное устройство [9].

Цель исследования: проанализировать научно-информационные статьи, описывающие методологию создания нейросетей для анализа изображений с последующим их использованием в патологической анатомии, оценить актуальность технологии и проблемы ее внедрения в рутинную практику врача.

Материал и методы

Проведен аналитический обзор литературы, посвященной актуальным исследованиям в области программирования ИИ и его применению в патологической анатомии. Проанализировано 33 источника, 17 из которых непосредственно описывают методологию построения и обучения нейросетей для диагностики и прогнозирования заболеваний с учетом морфологических данных. Информационными базами для поиска литературы стали Pubmed для иностранных источников и eLibrary для русскоязычных. В поисковой строке вводились следующие ключевые слова и фразы: искусственный интеллект в патологической анатомии, искусственный интеллект в медицине, анализ микрофотографий, сверточные нейронные сети, глубокое обучение, полнослайдовые изображения, CAMYLEON16, PANDA challenge.

Нейросети, МО и их применение в патологической анатомии

Развитие телемедицины позволило создавать различные качественные и количественные алгоритмы ИИ и включать их в рабочий процесс патологоанатомического отделения. Программы скрининга могут идентифицировать нормальные ткани биоптатов толстой кишки, желудка, молочной железы и т. д., учитывая большую вариацию нормальных тканей, возможность наличия зрелых опухолевых образований, дисплазий или интраэпителиального рака. Алгоритмы, созданные под конкретные гистологические признаки, могут оценивать степень дифференцировки опухоли, ее тип, наличие инвазии и т. д. Практичность использования нейросетевых инструментов заключается в простоте их внедрения, эффективности затраченного времени и точности диагностики. Они обладают потенциальным преимуществом в объективности и воспроизводимости результатов морфологического исследования по сравнению с наблюдаемой в клинической практике вариабельностью диагнозов между различными врачами-патологоанатомами.

Использование ИИ в количественных морфологических исследованиях

Оценка митотической активности опухоли и процентного соотношения клеток, окрашенных иммуногистохимическими маркерами, важна для диагностики и определения степени дифференцировки опухолей. Самостоятельный подсчет порой может занимать значительное время в работе врача, поэтому теперь в клинической работе патологоанатомических отделений все чаще используются приложения для количественного анализа цифровых изображений.

Одной из первых программ с подобным функционалом стала ImageJ, разработанная в 1997 г. на языке Java сотрудниками Национального института здравоохранения (США). В 2006 г. в открытом доступе была опубликована программа CellProfiler, способная эффективно идентифицировать и проводить подсчет биологических объектов на изображениях, ставшая особенно востребованной во флюоресцентной микроскопии [10]. В 2012 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (США) одобрило использование Ventana Companion Algorithm – программного обеспечения для количественной оценки экспрессии биомаркеров рака молочной железы: ER, PR, HER2, Ki-67 и p53 [11].

В 2014 г. компания AstraZeneca разработала приложение Tissue Phenomics, способное анализировать распределение в ткани различных заданных объектов на микрофотографии. В 2023 г. компания VMscope выпустила программу Cognition Master Professional Suite для оценки распределения таких имунногистохимических маркеров, как ER, PR, CD3, CD4, CD8, CD15, CD20, Ki-67 и TILs [12]. В российской практике с 2017 г. наибольшее распространение получила программа QuPath, использующаяся для проведения автоматического подсчета клеточных структур и доступная для свободного скачивания.

Перечисленные программы показывают удовлетворительные результаты в подсчете объектов на микрофотографиях. Однако наличие большого разнообразия программ для количественного анализа изображений создает проблему стандартизации и достоверности полученных результатов.

Использование ИИ в морфологической диагностике заболеваний

Использование алгоритмов ГО, таких как CHC и PHC, позволяет расширить задачи, поставленные перед ИИ по анализу микрофотографий, а именно автоматическую диагностику заболеваний. Исследования в этом направлении в основном начинаются с 2017 г. и связаны с тех-

нологиями WSI. К уже разработанным для этих целей ИИ можно отнести PAIGE.AI, Proscia, DeepLens, PathAI и Inspirata.

T. Araújo и соавт. разработали алгоритм ИИ на основе СНС для классификации WSI-изображений молочной железы на две категории (карцинома и норма) с точностью 83,3% и на четыре категории (норма, зрелые образования, карцинома in situ и инвазивная карцинома) с точностью 77,8% [13]. Схожие задачи поставили B.E. Bejnordi и соавт., а также C. Mercan и соавт., добившись показателя точности диагностики образований молочной железы в 81,3 и 81% соответственно [14, 15].

H. Yoshida и соавт. в исследовании, проведенном в 2018 г., оценивали чувствительность разработанной ими нейросети в диагностике биопсий желудка. Они использовали 3 062 оцифрованные микрофотографии, разделенные на группы с имеющимся опухолевым заболеванием и без него. Для отрицательных образцов биопсий показатель чувствительности составил 89,5%, а для положительных – 50,7% [16]. В другом исследовании S. Wang и соавт. достигли уровня 86,5% точности ИИ в классификации биопсий желудка на нормальную ткань, ткань с очагами дисплазии и ткань с наличием рака [17].

В патологоанатомической практике диагностика карцином различной локализации часто требует уточнения дифференцировки на основе гистологического типа опухоли, влияющей на тактику лечения. A. Gertych и соавт. и J.W. Wei и соавт. разработали две независимые СНС, способные сортировать фрагменты изображений аденокарциномы легкого по степени дифференцировки и определять различные гистологические типы (например, солидный или микропапиллярный) [18, 19]. С аналогичной архитектурой нейросетей разработаны средства ИИ, способные дифференцировать полипы толстой кишки, рак яичников, щитовидной и молочной железы.

В 2020 г. было проведено исследование PANDA challenge – крупное международное исследование ИИ на основе ГО, объединившее разработчиков программного обеспечения для выявления рака предстательной железы и ее автоматической классификации по Глисону на основе 10 616 оцифрованных биопсий. В ходе проверки разработанных программ ИИ достиг уровня чувствительности, сопоставимого с экспертами-патологоанатомами [20].

Использование ИИ в прогнозировании заболеваний

Разработка нейронных сетей на основе ГО, способных эффективно анализировать гистологические изображения, делает возможным автоматическую оценку прогноза выживаемости и ответа на терапию. Сопоставление множества морфологических признаков для расчета прогностического индекса может быть трудным для врача-патологоанатома. Инструменты ИИ на основе ГО могут способствовать созданию нового принципа определения стадии опухоли, отражающего клинический исход, ответ на терапию, вероятность рецидива или метастазирования путем сопоставления важных гистологических характеристик, таких как морфология опухоли, архитектура стромы, структура ядра, лимфоваскулярная инвазия и т. д.

Еще в 2007 г. P.J. Wild и соавт. разработали ИИ для прогнозирования вероятности мышечной инвазии в начально инвазивном раке мочевого пузыря. Несмотря на высокую частоту рецидивов уротелиального рака мочевого пузыря, большинство опухолей являются малоинвазивными и успешно поддаются лечению эндоскопическими методами (трансуретральная резекция). Однако при инвазии рака в мышечной слой прогноз выживаемости резко ухудшается, и для лечения требуется уже радикальное оперативное вмешательство. В разработанной модели ИИ анализировал комбинации 11 опухолевых генов и был способен дать оценку риска прогрессирования опухоли [21].

В 2016 г. K.H. Yu и соавт. использовали методы МО для анализа гистологических характеристик в прогнозировании немелкоклеточного рака легких (НМРЛ), под которым понимают группу диагнозов морфологически сходных между собой: плоскоклеточный рак легкого, аденокарцинома легкого (обычно солидный вариант) и крупноклеточный нейроэндокринный рак. В исследовании ИИ смог отличить гистологические варианты рака легкого и прогнозировать выживаемость [22]. Уже в 2018 N. Kumar и соавт. разработали программу, способную выявлять связи между морфологической картиной НМРЛ и генетическими мутациями EGFR, KRAS, BRAF и PIK3CA в опухоли. В обоих исследованиях результаты были статистически значимыми [23]. S.T. Wong и соавт. создали нейронную сеть для прогнозирования рецидива НМРЛ, используя данные ориентации и формы ядер, а также гистологической архитектуры опухоли, добившись соотношения в 78% правильных ответов [9].

Наличие метастазов при раке молочной железы, как и при раке любой другой локализации, влияет на стадию заболевания и выбор терапии. Поиск опухолевых клеток в лимфатических узлах является трудоемким процессом и при наличии единичных опухолевых клеток чреват ошибками. D.F. Steiner и соавт. разработали глубокую нейронную сеть для выявления метастазов рака молочной железы в лимфатических узлах. В контрольном исследовании патологоанатомам было предложено проанализировать 70 оцифрованных гистопрепаратов лимфатических узлов на наличие метастазов. Как итог, врачи, использующие вспомогательную помощь ИИ, продемонстрировали более высокие результаты, чем при самостоятельной работе ИИ или патологоанатома. Время, затраченное на просмотр гистологического препарата, также значительно сократилось [24]. Обнаружение микрометастазов рака молочной железы в лимфатических узлах также легло в основу первого крупного международного исследования с использованием технологий гистосканирования – CAMYLEON16. Без ограничения по времени алгоритмы ИИ достигли производительности, сравнимой с работой эксперта-патологоанатома. При моделировании условий работы патологоанатомического отделения, после введения временного ограничения, ИИ показал лучший результат, чем 11 врачей-патологоанатомов [25]. Исследование, посвященное прогнозу рака молочной железы, также было проведено Y. Yuan, который создал нейросеть для анализа распределения лимфоцитов по отношению к опухолевым клеткам. Он обнаружил прямую корреляцию между поздним рецидивом и пространственным распределением иммунных клеток при эстроген-позитивном раке молочной железы [26].

В исследовании, проведенном в 2018 г. D. Bychkov и соавт., на основе ГО разработано программное средство для прогнозирования исхода колоректального рака. Нейронная сеть обучалась по микрофотографиям опухоле-

вой ткани, взятой у 420 больных. ИИ показал результат прогнозирования исхода заболевания и стратификации на низкий и высокий риск лучше, чем врачи-патологоанатомы [27]. Аналогичная цель исследования была поставлена O.G. Geessink и соавт. Используя CHC, они обучили ИИ определять участки эпителиально-стромальной трансформации в колоректальном раке, наличие которой ухудшает прогноз выживаемости. Оба исследования предполагают, что современные методы ГО могут извлечь больше прогностической информации из морфологии тканей, чем опытный наблюдатель-человек [28].

Использование ИИ в подготовке врачей-патологоанатомов

Программы на основе глубоких нейронных сетей, обладая функциями автоматической аннотации гистологических изображений, предоставляют важнейшие инструменты для обучения и подготовки студентов и ординаторов кафедр патологической анатомии. Совмещение WSI с алгоритмами компьютерного зрения позволило создать приложение по поиску изображений (англ. content-based image retrieval (CBIR)), выявляющее закономерности в гистологических особенностях ткани, а не просто сходство двух микрофотографий, что особенно важно в аспекте диагностики редких и сложных случаев заболеваний [29]. Технологии WSI уже используются на конференциях, виртуальных семинарах, презентациях и форумах, позволяя просматривать, перемещать и масштабировать полнослайдовые изображения, обводя интересующие области. Многообещающим видится объединение WSI с лабораторными информационными системами и создание структурированных баз данных по различным патологиям. Интеграция этих инструментов в рабочий процесс патологоанатомических отделений может предоставить обучающимся дополнительную информацию о морфологической картине, помочь в составлении списка дифференциальных диагнозов, тем самым оттачивая их диагностические навыки. Использование этих методов не только бы улучшило обучение специалистов, но и способствовало междисциплинарным консультациям, значительно упрощая сотрудничество между отделениями и учреждениями [30].

Проблемы внедрения ИИ в патологоанатомическую практику

Нельзя отрицать, что патологоанатомические отделения с опозданием перешли на цифровую визуализацию и компьютерные технологии. Отчасти это связано с практическими и финансовыми трудностями. Технологический процесс в патологической анатомии не устранит необходимость в изготовлении и хранении предметных стекол. Вместо сокращения нагрузки на врача цифровая патологическая анатомия требует дополнительных рабочих процессов, обученного персонала, оборудования, а также мест хранения больших объемов данных в дополнение к уже имеющимся финансовым и организационным затратам, отсутствию нормативных документов и правосубъектности ИИ [31]. Цифровизация патологоанатомической службы, безусловно, имеет преимущества, например, возможность проведения телеконсультаций с экспертами, повышение эффективности и качества диагностики. Таким образом, доказательство практической ценности будет крайне важным для широкого внедрения цифровых технологий, учитывая их высокую стоимость [32].

Как бы то ни было, постоянное развитие и усовершенствование методов визуализации изображений, а также программного обеспечения для их анализа открывает новые возможности в методах морфологической диагностики. ИИ на основе ГО успешно используется в таких задачах, как распознавание, обнаружение объектов и их сегментация. Технология WSI с помощью алгоритмов компьютерного зрения помогает выделять множество различных морфологических признаков в гистологическом препарате, что позволяет проводить автоматическую диагностику заболеваний. Все чаще инструменты на основе ИИ используются патологоанатомами для предоставления объективной информации по гистологическому препарату. Примером могут служить количественная оценка экспрессии в клетках иммуногистохимических маркеров, оценка плотности и характера распределения клеток. ИИ может быть использован для обнаружения изолированных микрометастазов в лимфатических узлах, что повышает эффективность диагностики и существенно экономит время врача-патологоанатома. Кроме того, инструменты ИИ могут помочь в стандартизации критериев дифференцировки большинства незрелых опухолей.

Открытым остается вопрос, будут ли патологоанатомы заменены компьютерными программами по анализу изображений по мере увеличения доступности и усовершенствования программного обеспечения, и каково будущее профессии патологоанатома? С практической точки зрения, как уже обсуждалось, внедрение гистосканеров с последующим анализом алгоритмами компьютерного зрения сопряжено со значительными финансовыми затратами. Хотя, возможно, крупные медицинские центры предприняли бы эти шаги, если бы было доказано, что это приводит к увеличению точности диагностики или повышению эффективности работы патологоанатомов. Некоторые авторитетные специалисты настроены скептически, полагая, что, несмотря на успех ИИ в радиологии, трудно представить его эффективную интеграцию в патологоанатомическую службу. Утверждается, что профессиональная ценность патологоанатомов заключается в их способности дать наиболее подходящее (даже если и не самое совершенное) гистологическое заключение, а также в возможности его коррекции, основываясь на небольших, но значимых фрагментах клинической информации о конкретном пациенте, предоставляемой в истории болезни или общении с клиницистами. Не исчезнет и необходимость ручного взятия прижизненных биоптатов, их вырезки, подготовки и окрашивания гистологических стекол. Хотя WSI с ИИ алгоритмами позволяет эффективно анализировать отсканированные микропрепараты, остается актуальной проблема с хранением большого количества изображений, каждое из которых содержит около 600 Мб данных [33].

Очевидно, что цифровизация будет все больше интегрироваться в рабочий процесс патологоанатомов. В настоящее время компьютерные программы на основе ИИ могут с высокой точностью подсчитывать митотический индекс клеток, количественно оценивать иммуногистохимические маркеры. Со временем развитие ИИ позволит значительно сократить время, затрачиваемое патологоанатомами на постановку диагноза, что позволит им сосредоточиться на более сложных диагностических и консультативных задачах, таких как интеграция клинической, гистологической и молекулярно-генетической информации с целью оказания персонифицированной помощи.

Литература / References

1. Hunter B., Hindocha S., Lee R.W. The role of artificial intelligence in early cancer diagnosis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6):1524. https://doi.org/10.3390/cancers14061524
2. Fang B., Yu J., Chen Z., Osman A.I., Farghali M., Ihara I et al. Artificial intelligence for waste management in smart cities: a review. *Environ. Chem. Lett*. 2023;1–31. Online ahead of print. https://doi.org/10.1007/s10311-023-01604-3
3. Onyema E.M., Almuzaini K.K., Onu F.U., Verma D., Gregory U.S., Puttaramaiah M. et al. Prospects and challenges of using machine learning for academic forecasting. *Comput. Intell. Neurosci*. 2022;5624475. https://doi.org/10.1155/2022/5624475
4. Лимановская О.В., Алферьева Т.И. Основы машинного обучения: учебное пособие. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та; 2020:88.
Limanovskaya O.V., Alferieva T.I. The Principles of machine learning: a tutorial. Ekaterinburg: Ural Un. Press; 2020:88 (In Russ.) URL: https://elar.urfu.ru/bitstream/10995/88687/1/978-5-7996-3015-7_2020.pdf (05.11.2024).
5. Du X.L., Li W.B., Hu B.J. Application of artificial intelligence in ophthalmology. *Int. J. Ophthalmol*. 2018;11(9):1555–1561. https://doi.org/10.18240/ijo.2018.09.21
6. Esteva A., Kuprel B., Novoa R.A., Ko J., Swetter S.M., Blau H.M. et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 2017;542(7639):115–118. https://doi.org/10.1038/nature21056
7. Уткин Л.В., Мелдо А.А., Ипатов О.С., Рябинин М.А. Медицинские интеллектуальные системы на примере диагностики рака легкого. *Известия ЮФУ. Технические науки*. 2018;8(202):241–249. https://doi.org/10.23683/2311-3103-2018-8-241-249
Utkin L.V., Meldo A.A., Ipatov O.S., Ryabinin M.A. Medical artificial intelligence system using an example of the lung cancer diagnosis. *Izv SFedU*. Eng Sci. 2018;(8):241–249. (In Russ.). https://doi.org/10.23683/2311-3103-2018-8-241-249
8. Dietz R.L., Hartman D.J., Zheng L., Wiley C., Pantanowitz L. Review of the use of telepathology for intraoperative consultation. *Expert Rev. Med. Devices*. 2018;15(12):883–890. https://doi.org/10.1080/17434440.2018.1549987
9. Wong S.T. Is pathology prepared for the adoption of artificial intelligence? *Cancer Cytopathol*. 2018;126(6):373–375. https://doi.org/10.1002/cncy.21994
10. Shafi S., Parwani A.V. Artificial intelligence in diagnostic pathology. *Diagn. Pathol*. 2023;18(1):109. https://doi.org/10.1186/s13000-023-01375-z
11. Røge R., Riber-Hansen R., Nielsen S., Vyberg M. Proliferation assessment in breast carcinomas using digital image analysis based on virtual Ki67/cytokeratin double staining. *Breast Cancer Res. Treat*. 2016;158(1):11–19. https://doi.org/10.1007/s10549-016-3852-6
12. Stålhammar G., Fuentes Martinez N., Lippert M., Tobin N.P., Mølholm I., Kis L. et al. Digital image analysis outperforms manual biomarker assessment in breast cancer. *Mod. Pathol*. 2016;29(4):318–329. https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.34
13. Araújo T., Aresta G., Castro E., Rouco J., Aguiar P., Eloy C. et al. Classification of breast cancer histology images using convolutional neural networks. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0177544. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177544
14. Bejnordi B.E., Mullooly M., Pfeiffer R.M., Fan S., Vacek P.M., Weaver D.L. et al. Using deep convolutional neural networks to identify and classify tumor-associated stroma in diagnostic breast biopsies. *Mod. Pathol*. 2018;31(10):1502–1512. https://doi.org/10.1038/s41379-018-0073-z
15. Mercan C., Aksoy S., Mercan E., Shapiro L.G., Weaver D.L., Elmore J.G. Multi-instance multi-label learning for multi-class classification of whole slide breast histopathology images. *IEEE Trans. Med. Imaging*. 2018;37(1):316–325. https://doi.org/10.1109/TMI.2017.2758580
16. Yoshida H., Shimazu T., Kiyuna T., Marugame A., Yamashita Y., Cosatto E. et al. Automated histological classification of whole-slide images of gastric biopsy specimens. *Gastric Cancer*. 2018;21(2):249–257. https://doi.org/10.1007/s10120-017-0731-8
17. Wang S., Zhu Y., Yu L., Chen H., Lin H., Wan X., Fan X. et al. RMDL: Recalibrated multi-instance deep learning for whole slide gastric image classification. *Med. Image Anal*. 2019;58:101549. https://doi.org/10.1016/j.media.2019.101549
18. Gertych A., Swiderska-Chadaj Z., Ma Z., Ing N., Markiewicz T., Cierniak S. et al. Convolutional neural networks can accurately distinguish four histologic growth patterns of lung adenocarcinoma in digital slides. *Sci. Rep*. 2019;9(1):1483. https://doi.org/10.1038/s41598-018-37638-9
19. Wei J.W., Tafe L.J., Linnik Y.A., Vaickus L.J., Tomita N., Hassanpour S. Pathologist-level classification of histologic patterns on resected lung adenocarcinoma slides with deep neural networks. *Sci. Rep*. 2019;9(1):3358. https://doi.org/10.1038/s41598-019-40041-7
20. Bulten W., Kartasalo K., Chen P.C., Strom P., Pinckaers H., Nagpal K. et al. Artificial intelligence for diagnosis and Gleason grading of prostate cancer: the PANDA challenge. *Nat. Med*. 2022;28(1):154–163. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01620-2
21. Wild P.J., Catto J.W., Abbod M.F., Linkens D.A., Herr A., Pilarsky C. et al. Artificial intelligence and bladder cancer arrays. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol*. 2007;91:308–319.
22. Yu K.H., Zhang C., Berry G.J., Altman R.B., Re C., Rubin D.L. et al. Predicting non-small cell lung cancer prognosis by fully automated microscopic pathology image features. *Nat. Commun*. 2016;7:12474. https://doi.org/10.1038/ncomms12474
23. Kumar N., Tafe L.J., Higgins J.H., Peterson J.D., de Abreu F.B., Deharvengt S.J. et al. Identifying associations between somatic mutations and clinicopathologic findings in lung cancer pathology reports. *Methods Inf. Med*. 2018;57(1):63–73. https://doi.org/10.3414/ME17-01-0039
24. Steiner D.F., MacDonald R., Liu Y., Truszkowski P., Hipp J.D., Gammage C. et al. Impact of deep learning assistance on the Histopathologic review of lymph nodes for metastatic breast Cancer. *Am. J. Surg. Pathol*. 2018;42(12):1636–1646. https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001151
25. Bejnordi B.E., Veta M., van Diest P.J., van Ginneken B., Karssemeijer N., Litjens G. et al. Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer. *JAMA*. 2017;318(22):2199–2210. https://doi.org/10.1001/jama.2017.14585
26. Yuan Y. Modelling the spatial heterogeneity and molecular correlates of lymphocytic infiltration in triple-negative breast cancer. *J. R. Soc. Interface*. 2015;12(103):20141153. https://doi.org/10.1098/rsif.2014.1153
27. Bychkov D., Linder N., Turkki R., Nordling S., Kovanen P.E., Verrill C. et al. Deep learning based tissue analysis predicts outcome in colorectal cancer. *Sci. Rep*. 2018;8(1):3395. https://doi.org/10.1038/s41598-018-21758-3
28. Geessink O.G., Baidoshvili A., Klaase J.M., Bejnordi B.E., Litjens G.J., van Pelt G.W. et al. Computer aided quantification of intratumoral stroma yields an independent prognosticator in rectal cancer. *Cell Oncol*. 2019;42(3):331–41. https://doi.org/10.1007/s13402-019-00429-z
29. Hegde N., Hipp J.D., Liu Y., Emmert-Buck M., Reif E., Smilkov D. et al. Similar image search for histopathology: SMILY. *NPJ Digit Med*. 2019:2:56. https://doi.org/10.1038/s41746-019-0131-z
30. Lujan G.M., Savage J., Shana'ah A., Yearsley M., Thomas D., Allenby P. Digital pathology initiatives and experience of a large academic institution during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2021;145(9):1051–1061. https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0715-SA
31. Черных Е.Е. Искусственный интеллект в здравоохранении России: современное состояние и уголовно-правовые риски. *Вестник Санкт-Петербургского университета МВД России*. 2020;4(88):127–131. https://doi.org/10.35750/2071-8284-2020-4-127-131
Chernykh E.E. Artificial intelligence in the Russian healthcare sector: current situation and criminal and legal risks. *Vestnik of St. Petersburg Univ of the Min of Int Aff of Russia*. 2020;4(88):127–131. (In Russ.). https://doi.org/10.35750/2071-8284-2020-4-127-131
32. Жуков О.Б., Щеплев П.А., Игнатьев А.В. Искусственный интеллект в медицине: от гибридных исследований и клинической валидации до разработки моделей применения. *Андрология и генитальная хирургия*. 2019;20(3):00-00. https://doi.org/10.17650/2070-9781-2019-20-2-00-00
Zhukov O.B., Scheplev P.A., Ignatiev A.V. Artificial intelligence in medicine: from hybrid studies and clinical validation to development of application models. *Andr and Gen Surg*. 2019;20(3):00-00. (In Russ.). https://doi.org/10.17650/2070-9781-2019-20-2-00-00
33. Campanella G., Hanna M.G., Geneslaw L., Miraflor A., Silva V.W., Busam K.J. et al. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. *Nat. Med*. 2019;25(8):1301–1309. https://doi.org/10.1038/s41591-019-0508-1

Информация о вкладе авторов

Шворoб Д.С., Васяева Т.А., Хрюкин Е.А. – концепция и дизайн исследования.
Шворoб Д.С., Папакина А.В. – сбор и обработка материала.
Шворoб Д.С., Хрюкин Е.А. – написание текста.
Шворoб Д.С., Васяева Т.А. – редактирование.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Shvorob D.S., Vasyaeva T.A., Khriukin E.A. – study concept and design.
Shvorob D.S., Papakina A.V. – data collection and analysis.
Shvorob D.S., Khriukin E.A. – text writing.
Shvorob D.S., Vasyaeva T.A. – manuscript editing.

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

Сведения об авторах

Шворoб Данил Сергеевич, ассистент, кафедра патологической анатомии ДонГМУ им. М. Горького, Донецк, Россия, http://orcid.org/0000-0001-6578-0050.

E-mail: mcshady@mail.ru.

Васяева Татьяна Александровна, канд. техн. наук, доцент, декан факультета информационных систем и технологий, ДонНТУ, Донецк, Россия, http://orcid.org/0000-0001-9362-2279.

E-mail: vasyaeva@gmail.com.

Хрюкин Евгений Александрович, аспирант, кафедра автоматизированных систем управления, ДонНТУ, Донецк, Россия, http://orcid.org/0009-0001-2070-2371.

E-mail: wadealer@yandex.ru.

Папакина Анна Владимировна, студент 6-го курса, ДонГМУ им. М. Горького, Донецк, Россия, http://orcid.org/0009-0004-6166-0288.

E-mail: annapapakina6@gmail.com.

✉ **Шворoб Данил Сергеевич**, e-mail: mcshady@mail.ru.

Поступила 02.09.2024;
рецензия получена 04.10.2024;
принята к публикации 02.06.2025.

Information about the authors

Danil S. Shvorob, Assistant Professor, Pathological Anatomy Department, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia, http://orcid.org/0000-0001-6578-0050.

E-mail: mcshady@mail.ru.

Tatyana A. Vasyaeva, Ph.D. in Engineering, Associate Professor, Dean of the Faculty, IST of Donetsk National Technical University, Donetsk, Russia, http://orcid.org/0000-0001-9362-2279.

E-mail: vasyaeva@gmail.com.

Evgeniy A. Khriukin, Graduate Student, Automated Control Systems Department of Donetsk National Technical University, Donetsk, Russia, http://orcid.org/0009-0001-2070-2371.

E-mail: wadealer@yandex.ru.

Anna V. Papakina, 6th-year student, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia, http://orcid.org/0009-0004-6166-0288.

E-mail: annapapakina6@gmail.com.

✉ **Danil S. Shvorob**, e-mail: mcshady@mail.ru.

Received 02.09.2024;
review received 04.10.2024;
accepted for publication 02.06.2025.

CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2706
УДК 616-039.42-07:004.8

Система искусственного интеллекта для диагностики редких заболеваний: принципы построения и результаты клинической апробации

Б.А. Кобринский[1, 2], Н.А. Благосклонов[1, 2]

[1] Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ФИЦ ИУ РАН), 119333, Российская Федерация, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2

[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский Университет) (РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)), 117513, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6.

Аннотация

Введение. Дифференциальная диагностика редких болезней на долабораторном этапе обследования пациентов является сложной задачей не только для педиатров, но и для врачей-генетиков. Это обусловлено такими факторами, как недостаток у многих врачей личного опыта в наблюдении пациентов с редкими болезнями, вариативность и нечеткость клинических проявлений отдельных признаков. Интеллектуальные системы поддержки принятия решений обеспечивают выдвижение и обоснование диагностических гипотез.

Цель исследования: рассмотреть архитектуру экспертной системы поддержки принятий решений для дифференциальной диагностики лизосомных болезней накопления (ЛБН) на долабораторном этапе и представить результаты клинической апробации.

Материал и методы. Материалом исследования являлись 30 клинических форм ЛБН, которые были описаны 35 признаками на основе трех взаимно дополняющих экспертных оценок – коэффициента модальности (важности для диагностики), факторов уверенности манифестации и выраженности. Знания были получены из литературных источников, а затем уточнены экспертами, указавшими свою уверенность в каждом значении признака в каждом из 4 возрастных диапазонов (до 1 года, от 1 года до 3 лет включительно, от 4 до 6 лет включительно, 7 лет и старше). Эта информация послужила основой для формирования базы знаний интеллектуальной системы. Материалом для клинической апробации были деперсонифицированные выписки из электронных медицинских карт детей с ЛБН (мукополисахаридозы (МПС), муколипидозы (МЛП), ганглиозидозы (ГЗ), которые известны широкими перекрывающимися фенотипическими спектрами): 54 – для валидации (из одной медицинской организации), 38 – для верификации (из трех медицинских организаций трех регионов Российской Федерации). Для построения интеллектуальной системы были использованы методы инженерии знаний (для извлечения и структуризации знаний), матричный подход (для представления правил базы знаний), информационное и программное обеспечение для реализации архитектуры интеллектуальной системы.

Результаты. Модифицирована экспертная система поддержки принятия решений по дифференциальной диагностике орфанных наследственных заболеваний ГенДиЭС. В новой версии система реализована в виде web-приложения. База знаний содержит 12 600 оценок, характеризующих меры доверия экспертов для 35 признаков 30 клинических форм ЛБН по 4 возрастным периодам. Алгоритм принятия решений обеспечивает оценку сходства клинической картины пациента с экспертными описаниями отдельных ЛБН. Точность для дифференциально-диагностического ряда из пяти гипотез составила 0,87 (95% ДИ [0,75; 0,95]) и 0,90 (95% ДИ [0,75; 0,97]) для валидации и верификации соответственно.

Заключение. Интеллектуальная система ГенДиЭС показала высокую точность на долабораторном этапе диагностики, сопоставимую с мировыми аналогами. Реализация системы в виде web-приложения в свободном доступе предоставляет врачам возможность обращения с любого устройства, подключенного к сети Интернет.

Ключевые слова: система искусственного интеллекта; экспертная система; ГенДиЭС; система поддержки врачебных решений; дифференциальная диагностика; наследственные болезни; лизосомные болезни накопления; валидация; верификация.

Финансирование: исследование выполнено в рамках государственного задания «Системы искусственного интеллекта, извлечения знаний и анализа текстов», государственный регистрационный номер: 124040100006-4, Шифр: FFNG-2024-0001.

Кобринский Борис Аркадьевич, e-mail: kba_05@mail.ru.

Соответствие принципам этики: исследование проведено на обезличенных ретроспективных данных пациентов.

Для цитирования: Кобринский Б.А., Благосклонов Н.А. Система искусственного интеллекта для диагностики редких заболеваний: принципы построения и результаты клинической апробации. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(2):218–225 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2706

Artificial Intelligence System for Diagnosing Rare Diseases: Design Principles and Clinical Validation Results

Boris A. Kobrinskii[1, 2], Nikolay A. Blagosklonov[1, 2]

[1] Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences,
44, build. 2, Vavilova str., Moscow, 119333, Russian Federation

[2] Pirogov Russian National Research Medical University,
1, Bldg 6, Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russian Federation

Abstract

Introduction. Differential diagnostics of rare diseases at the pre-laboratory stage of patient examination is a significant challenge not only for pediatricians but also for geneticists. This fact is caused by limited physician experience in managing rare diseases, variability in symptom presentation, and ambiguity of clinical signs. AI-driven clinical decision support systems (CDSS) enable the generation and validation of diagnostic hypotheses.

Aim: To assess the architecture of the GenDiES (Genetic Diagnostic Expert System) CDSS for differential diagnosis of lysosomal storage diseases (LSDs) at the pre-laboratory stage and to present results from its clinical validation.

Material and Methods. The study included 30 clinical forms of LSDs, described using 35 clinical features based on three complementary expert-derived metrics: modality coefficient (diagnostic importance), manifestation certainty factor, and degree of expression certainty factor. Knowledge was extracted from literature and refined through expert input, where experts assigned their confidence to each feature across four age groups: ≤ 1 year, 1–3 years, 4–6 years, ≥ 7 years. This structured data formed the system’s knowledge base. Clinical aprobation utilized de-identified electronic health records (EHR) of pediatric LSD patients (mucopolysaccharidoses, mucolipidoses, gangliosidoses-conditions with broad overlapping phenotypic spectra). Validation cohort: 54 EHR extracts from a single Russian medical institution. Verification cohort: 38 EHR extracts from three institutions across different Russian regions. The system was built using knowledge engineering methods (for knowledge extraction and structuring), a matrix-based framework (to organize rules), and custom software for implementation.

Results. The updated GenDiES CDSS for differential diagnosis of rare hereditary diseases was deployed as a web application. Its knowledge base contains 12,600 expert confidence assessments for 35 clinical features across 30 LSD subtypes, categorized by age. A similarity-based algorithm compares patient profiles to expert-defined disease patterns. Accuracy for generating a differential diagnosis shortlist (top five hypotheses) reached 0.87 (95% CI [0.75; 0.95]) during validation and 0.90 (95% CI [0.75; 0.97]) during verification.

Conclusion. The GenDiES system demonstrated high diagnostic accuracy at the pre-laboratory stage, comparable to—and in some cases exceeding—the performance of limited existing international counterparts. Its web-based implementation ensures accessibility for physicians via any internet-connected device.

Keywords: artificial intelligence system; expert system; GenDiES; clinical decision support system; differential diagnosis; hereditary diseases; lysosomal storage diseases; validation; verification.

Funding: the study was carried out within the framework of the State assignment “Artificial Intelligence Systems, Knowledge Extraction, and Text Analysis” (State Registration No. 124040100006-4; Code: FFNG-2024-0001.

Compliance with ethical standards: the study used de-identified retrospective patient data.

For citation: Kobrinskii B.A., Blagosklonov N.A. Artificial Intelligence System for Diagnosing Rare Diseases: Design Principles and Clinical Validation Results. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(2):218–225 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2706

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2706

Введение

Всемирная организация здравоохранения предложила рассматривать частоту менее 10 на 10 000 человек для орфанных заболеваний. В Европейском Союзе (ЕС) это определение обозначает частоту менее чем 5 на 10 000 человек (или 1 на 2 000). Законом США (Rare Disease Act) установлено, что редкое заболевание – это заболевание, которое поражает менее 200 000 человек, в Японии – менее 50 000, в Австралии менее 2 000 человек [1].

Федеральный закон Российской Федерации № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» определяет для редких болезней распространенность не более чем 1 случай на 10 000 населения. Встречаются еще более редкие клинические формы, например, с частотой 1 : 200 000 [2]. Одной из групп орфанных болезней являются наследственные лизосомные болезни накопления (ЛБН) [3], которые включают мукополисахаридозы (МПС), ганглиозидозы (ГЗ) и муколипидозы (МЛП) и встречаются с частотой от 1 : 40 000 до 1 : 1 000 000 и реже [4]. Всего в данную группу входят около 60 клинических форм [5].

Диагностика редких заболеваний – многоэтапный процесс, в котором задействованы разные специалисты, начиная с первого месяца жизни ребенка. Это обусловлено тем, что несмотря на относительную редкость отдельных нозологических форм, более 50 различных ЛБН проявляются в неонатальный период [6]. Сначала врач-педиатр должен заподозрить наличие генетически обусловленного заболевания по клиническим проявлениям. Затем пациент направляется на консультацию в медико-генетический центр. Врач-генетик проводит первичную постановку диагноза, чаще формируя дифференциально-диагностический ряд. Окончательный диагноз ставится только по результатам молекулярно-генетического или другого специфического лабораторного исследования.

Однако редкая распространенность данных заболеваний является причиной частых врачебных ошибок [7] и несвоевременной постановки точного диагноза. Так, в Китае время между первым визитом к врачу по поводу симптомов, связанных с МПС, и окончательным диагнозом, составило 9,42 мес., без существенной разницы между типами МПС [8]. Это обусловлено рядом таких причин, как:

– недостаток у многих врачей-генетиков личного опыта по диагностике большинства нозологий на долабораторном этапе [9];

– обширная вариативность проявлений клинических форм (фенотипический полиморфизм);

– нечеткость клинических проявлений, которая определяется возрастом манифестации заболевания и степенью выраженности признаков.

Это является основанием для поиска диагноза в расширенном круге нозологий. Важность точной и ранней постановки диагноза обусловлена тем, что для ряда клинических форм ЛБН существует специфический метод лечения – ферментозаместительная терапия. Это способствует предотвращению прогрессирования патологического процесса и возникновения необратимых изменений.

В то же время методы искусственного интеллекта (ИИ) позволяют обеспечить эффективную поддержку врачебных решений. С их помощью можно значительно улучшить процесс дифференциальной диагностики, анализируя данные пациентов и предоставляя врачам список потенциальных диагнозов [10]. Это может помочь врачам рассмотреть более широкий спектр потенциальных диагнозов и выявить редкие или сложные состояния, трудные для диагностики.

Таким образом, поддержка врачебного решения в процессе дифференциальной диагностики ЛБН с использованием интеллектуальной системы является актуальной задачей. Средством выбора явилось создание системы на основе экспертных знаний, так как крайне низкая популяционная частота наследственной патологии исключает применение других технологий ИИ.

Материал и методы

Материалом для клинической апробации были ретроспективные данные 92 пациентов с лабораторно и / или молекулярно-генетически подтвержденным диагнозом МПС, МЛП или ГЗ. Критериями включения были: возраст от 0 до 18 лет, направление педиатром на консультацию в специализированное учреждение врачом-генетиком в связи с подозрением на наличие наследственного генетически обусловленного заболевания из группы ЛБН в связи с выявленным сочетанием характерных признаков: грубые черты лица и / или воронкообразная грудная клетка, и / или килевидная грудная клетка, и / или «вишневая косточка» на сетчатке, и / или когтистая лапа, и / или скафоцефалия, и / или макроцефалия. Критерием невключения было подтверждение у пациента иного основного заболевания (ввиду наличия другого генетического дефекта). Выборка содержала 92 деперсонифицированные выписки из электронных медицинских карт (ЭМК) пациентов (МПС – 78, МЛП – 10, ГЗ – 4). Выборка была разделена на 2 части: валидационную и верификационную. Валидация проведена на данных 54 пациентов из Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева (Москва) – 45 МПС и 9 МЛП, верификация на данных из МГЦ Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (Москва) – 15 МПС; Клинико-диагностического центра «Охрана здоровья матери и ребенка» (Екатеринбург) – 16 МПС, 1 МЛП и 3 ГЗ; Университетской клиники Института педиатрии Приволжского исследовательского медицинского университета (Нижний Новгород) – 2 МПС и 1 ГЗ. Характеристика набора данных представлена в таблице 1.

Целью валидации было проверить систему на реальных данных пациентов из одной медицинской организации, а цель верификации – оценить стабильность выдаваемых решений на данных из других учреждений трех регионов России.

Выборки, сформированные методом сплошного отбора в соответствии с целью исследования, как видно из таблицы 1, характеризовались крайне низким количеством пациентов с МЛП и ГЗ, что обусловлено их редким поступлением в специализированные стационары (однако подавляющее большинство из них было правильно распознано системой).

Обезличивание обеспечивалось заменой ФИО в выписках из ЭМК на идентификаторы. Слепой метод использовался при клинической апробации (валидации и верификации) системы, выписки из ЭМК, поступавшие для компьютерной диагностики, не включали диагнозы пациентов.

Методы инженерии знаний [11] были применены для

Таблица 1. Характеристика выборок
Table 1. Sample characteristics

Параметры	Валидация	Верификация
Количество случаев	54	38
Возраст (мин. – макс., ср.)	0 лет 9 мес. – 17 лет 6 мес. (7 лет 4 мес.)	0 лет 2 мес. – 17 лет 11 мес. (4 года 10 мес.)
Пол (М/Ж)	40/14	25/13
Кол-во МПС	45	33
Кол-во МЛП	9	1
Кол-во ГЗ	0	4

Рисунок. Структурно-функциональная схема системы ГенДиЭС
Figure. Structural and functional diagram of the GenDiES system

извлечения и структуризации знаний. Для оценки значимости каждого признака каждой клинической формы в каждом из 4 возрастных периодов использовались факторы уверенности в модифицированной стэнфордской модели [12] и коэффициент для модальности [13], указывающий на диагностическую важность признака.

Для формализации знаний был применен матричный подход [14], позволивший построить матрицу «болезни – признаки», являющуюся основой базы знаний.

Предыдущая версия системы ГенДиЭС была реализована на базе облачной платформы IACPaaS (https://iacpaas.dvo.ru/), в связи с чем формализация знаний осуществлялась с использованием онтологического представления. При модификации архитектуры базы знаний осуществлен переход к матричному представлению знаний. Доработана шкала модальности признака. Для принятия решений реализован оригинальный алгоритм, учитывающий условно избыточные признаки [15].

Информационное и программное обеспечение (СУБД PostgreSQL – для хранения базы знаний, язык программирования Java – для программной реализации системы, фреймворк Bootstrap – для отображения интерфейсных форм) позволило реализовать архитектуру интеллектуальной системы.

Результаты

Новая версия экспертной системы ГенДиЭС для дифференциальной диагностики 30 клинических форм ЛБН на долабораторном этапе, в отличие от описанной в [16], реализована как самостоятельное web-приложение. Структурно-функциональная схема системы представлена на рисунке.

Система ГенДиЭС состоит из модулей, которые взаимодействуют между собой. Поступление в систему данных нового пациента инициирует работу программного модуля (API), который выполняет функцию управляющего контроллера, запуская работу механизма логического вывода (решателя). Введенные врачом данные передаются в рабочую область системы на период активной сессии. Из рабочей области данные пациента поступают в запущенный механизм логического вывода, которая выдвигает и сопоставляет поступившую информацию с эталонными описаниями заболеваний в базе знаний. Решатель также осуществляет поиск в базе знаний признаков, отсутствовавших у пациента, но указанных в эталонах, что позволяет информировать врача о полной клинической картине конкретной нозологической формы. Финальный ранжированный перечень гипотез с характеризующими их признаками передается в блок объяснений,

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2706

где осуществляется генерация объяснения по заданным шаблонам. Решение системы с объяснением через модуль рабочей области передается на интерфейс врача.

Система ГенДиЭС предполагает работу как через собственный web-интерфейс системы, так и на основе интеграции с медицинскими информационными системами.

Рассмотрим работу отдельных блоков системы в процессе ее использования врачом.

Интерфейс врача-пользователя

Точкой входа в систему является интерфейс врача-пользователя. Он обеспечивает возможность ввода анкетной и клинической информации о пациенте. С целью обеспечения информационной безопасности персональная информация пациента (фамилия, имя и отчество) не запрашиваются, врачу предлагается указать идентификатор пациента в ЭМК или любой иной используемый в медицинской организации кодификатор.

После ввода анкетной информации осуществляется выбор признаков, которые были обнаружены у пациента при осмотре. Он осуществляется из встроенного в систему иерархического справочника, реализованного в форме разноуровневого тезауруса, соответствующего логической структуре протокола осмотра пациента и содержащего 35 признаков. Интерфейсная форма содержит ряд логических проверок введенной врачом информации. При успешном прохождении проверок введенная о пациенте информация передается в рабочую область системы.

Рабочая область

В рабочей области, наряду с исходными данными пациента, хранится промежуточная информация решаемой в текущий момент задачи: выдвинутые и отклоненные гипотезы, сопровождающиеся объяснениями о причинах предлагаемых решений. Промежуточные данные системы необходимы для возможности отслеживания пути принятия решения. Кроме того, реализованный модуль рабочей области позволяет вернуться и скорректировать введенную о пациенте информацию, например, в случае необходимости дополнительно отметить признак, который изначально по каким-то причинам был пропущен. Из рабочей области информация о пациенте передается в блок принятия решений – базу знаний с решателем.

База знаний

Правила для базы знаний формировались на основе структурированной информации из литературных источников, уточнявшейся затем экспертами, которые корректировали описания признаков и отбирали те, что были релевантны для различных ЛБН. Признаки дополнялись 3 экспертными оценками: коэффициентом модальности (важности для диагностики) *Mi*, факторами уверенности манифестации mi и выраженности *si*. Каждая клиническая форма описывалась для 4 возрастных периодов: до 1 года, от 1 года до 3 лет включительно, от 4 до 6 лет включительно, 7 лет и старше.

Для экспертных оценок использовались следующие шкалы:

– Модальность (*Mi*) принимает одно из следующих значений {-1;0;1;2;4;5}, где:

– -1 означает, что признак не может наблюдаться при данной клинической форме,

– 0 – признак не специфичен для данного заболевания,

– 1 – признак носит очень редкий характер при данном заболевании,

– 2 – признак является второстепенным,

– 4 – признак является необходимым,

– 5 – признак является главным.

Манифестация (*mi*) определяется в интервале от -1 до +1, где:

– -1 означает, что признак не может манифестировать по физиологическим причинам,

– значение в интервале от 0 до 1 с шагом 0,1 – степень уверенности в манифестации.

– Выраженность (*si*) определяется в интервале [0; 10], где:

– 0 – признак не проявляется,

– значение в интервале [1; 10] с шагом 1 есть степень выраженности признака.

Структурированные знания были формализованы в виде матрицы «болезни – признаки», где строки – это симптомы, а столбцы – экспертные оценки в 4 возрастных периодах по каждой из клинических форм заболеваний. Структура и пример заполнения матрицы для МПС VII типа (синдром Слая) представлены в таблице 2.

Всего экспертами были выставлены 12 600 оценок, характеризующих проявления (модальность, манифестация, выраженность) 35 признаков для 30 клинических форм МПС, ГЗ и МЛП по четырем возрастным периодам. На этой основе были сформированы эталонные описания каждой клинической формы диагностируемых системой заболеваний.

Решатель

В решателе системы происходит выдвижение и отбор гипотез, т. е. формируется дифференциально-диагностический ряд, который поступает к врачу для окончательной диагностики. Для этого в системе используется алгоритм, в основу которого положен последовательный перебор гипотез в пространстве рассматриваемых диагнозов. На 1-м этапе модуль выдвижения гипотез о диагнозах осуществляет сопоставление признаков пациента с описаниями клинических форм ЛБН в базе знаний с учетом возрастной группы, после чего осуществляется группировка признаков пациента в соответствии с их значимостью для каждой из гипотез. При наличии признаков «за» осуществляется выдвижение гипотез, а при наличии признаков «против» или при отсутствии признаков «за» гипотеза отклоняется. Выдвинутые гипотезы группируются в упорядоченные «кластеры» по количеству признаков вне эталона. На 2-м этапе модуль ранжирования гипотез последовательно осуществляет оценку сходства нового случая с эталонными описаниями нозологических форм ЛБН, ранжирование гипотез внутри «кластеров» по уменьшению сходства с эталонами, формирование единого ранжированного пространства гипотез.

Ранжированный перечень гипотез (дифференциально-диагностический ряд) передается в блок объяснения.

Блок объяснения

В качестве объяснения отобранных гипотез система предоставляет следующие признаки:

– Признаки пациента, подтверждающие гипотезу:

– диагностически значимые проявления заболевания, которые в высокой степени характерны для определенной гипотезы;

– второстепенные проявления заболевания, которые могут встречаться, но не являются специфичными

Таблица 2. Матрица «болезни – признаки» (фрагмент)
Table 2. Matrix “diseases – features” (fragment)

Название признака	Мукополисахаридоз VII типа (синдром Слая)											
	до 1 года			1–3 года			4–6 лет			7 лет и старше		
	Mi	*mi*	*si*	*Mi*	*mi*	*si*	*Mi*	*mi*	*si*	*Mi*	*mi*	*si*
Задержка роста	2	0,2	1	2	0,3	4	2	0,5	5	2	0,7	7
Помутнение роговицы	0	–1	0	4	0,3	2	4	0,4	4	4	0,5	7

для гипотезы;

– редкие проявления заболевания, которые описаны в некоторых литературных источниках на уровне случайной находки.

– Признаки пациента, не подтверждающие, но и не отвергающие гипотезу – проявления заболевания, отсутствующие в эталонных описаниях, которые могут указывать на атипичность клинического случая, индивидуальную особенность пациента или могут быть проявлением сопутствующей болезни.

– Признаки, которые не были отмечены у пациента, но их наличие могло бы повысить уверенность в данной гипотезе.

Каждая гипотеза сопровождается справочной информацией, которая включает: накапливаемый субстрат, дефицит фермента, ген, в котором произошла мутация, локализацию гена, код OMIM, код МКБ-10.

Финальный ранжированный перечень гипотез, дополненный объяснениями для каждого заболевания, передается в рабочую область системы. Далее решение системы поступает на интерфейс пользователя. На нем отображается анкетная информация о пациенте и решение системы с объяснением. Врач при необходимости может сохранить его в файл pdf.

Результаты клинической апробации системы

Дифференциально-диагностический ряд, выдаваемый экспертной системой ГенДиЭС, включает до 5 нозологических форм, как это принято в большинстве аналогичных систем [17, 18].

Клиническая апробация проводилась на валидационной и верификационной выборках рассматриваемых 30 лизосомных болезней.

Данные пациентов последовательно загружались в систему и фиксировались выдаваемые решения. При валидации лабораторно подтвержденный диагноз входил в диагностический ряд из 5 гипотез в 47 случаях из 54. При верификации системы вхождение в top-5 было зафиксировано в 34 случаях из 38.

На основании этих результатов были рассчитаны оценки точности экспертной системы, которые составили 0,87 (95% ДИ [0,75; 0,95]) и 0,90 (95% ДИ [0,75; 0,97]) для валидации и верификации соответственно.

Результаты клинической апробации показывают воспроизводимость результатов и стабильность работы системы на данных из различных медицинских организаций.

Обсуждение

Проблема своевременной диагностики редких болезней является глобальной. Несмотря на это, в мире насчитывается небольшое количество систем поддержки принятия решений по дифференциальной диагностике на первом (долабораторном) этапе постановки диагноза на основе фенотипических проявлений болезни. Все эти системы ориентированы на формирование ограниченного круга диагностических гипотез. Сравнение с аналогами можно провести среди современных систем, сведения о точности диагностики для которых есть в открытых источниках: немецкой Ada DX [17], испанской Rare Disease Discovery (RDD) [18] и британской Face2Gene [19, 20].

Экспертная система Ada DX [17] для редких заболеваний показала точность 0,54 по результатам тестирования при условии вхождения подтвержденного диагноза в перечень из 5 болезней. Система RDD [18] для орфанных болезней показала точность 0,60 по результатам проведенного тестирования при выделении дифференциального ряда из 10 гипотез, при расширении до 50 гипотез точность системы возрастала до 0,80. В системе Face2Gene даже при очень редких генетических заболеваниях получена точность 0,75 для 3 болезней дифференциального ряда и 0,83 для 10 гипотез [19, 20].

В новой версии система ГенДиЭС при валидации и верификации по фенотипическим проявлениям показала достаточно высокую точность, равную 0,87 и 0,90 соответственно при условии вхождения верного диагноза в ряд из 5 гипотез, что превышает точность рассмотренных современных зарубежных систем. Данный результат получен в процессе верификации в нескольких медицинских организациях, что демонстрирует воспроизводимость на данных, полученных из организаций разных регионов, и сопоставим с аналогичными зарубежными системами, приведенными выше.

Выводы

Разработана новая версия системы ИИ ГенДиЭС для долабораторной диагностики наследственных ЛБН для 30 клинических форм МПС, МЛП и ГЗ в 4 возрастных периодах. Алгоритм принятия решений обеспечивает формирование ранжированного перечня диагнозов – упорядоченного дифференциально-диагностического ряда. Блок объяснения позволяет врачу интерпретировать решение системы на основе признаков пациента, использованных системой для выдвижения соответствующей гипотезы.

Клиническая апробация системы ГенДиЭС на реальных данных больных с подтвержденным диагнозом из 4 медицинских организаций демонстрирует высокую точность долабораторной дифференциальной диагностики для ряда из 5 гипотез: 0,87 – при валидации и 0,90 – при верификации.

Программная реализация ГенДиЭС в виде web-приложения обеспечивает врачам распределенный доступ к системе с любого устройства, подключенного к сети интернет или к серверу медицинской организации, включая возможность интеграции с медицинской информационной системой.

Литература / References

1. Richter T., Nestler-Parr S., Babela R., Khan Z.M., Tesoro T., Molsen E. et al. Rare diseases terminology and definitions – A systematic global review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health*. 2015;18(6):906–914. https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.05.008
2. Балкунова Ю.Н., Кочергина Е.А., Базанова Н.А. Клинический пример: случай муколипидоза II/IIIA типа у ребенка. *Пермский медицинский журнал*. 2023;40(4):135–140. https://doi.org/10.17816/pmj404135-140
Balkunova Y.N., Kochergina E.A., Bazanova N.A. Clinical case: type II/IIIA mucolipidosis in a child. *Perm Medical Journal*. 2023;40(4):135–140. (In Russ.). https://doi.org/10.17816/pmj404135-140
3. Горбунова В.Н. Наследственные болезни обмена. Лизосомные болезни накопления. *Педиатр*. 2021;12(2):73–83. https://doi.org/10.17816/PED12273-83
Gorbunova V.N. Congenital metabolic diseases. Lysosomal storage diseases. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2):73–83. (In Russ.). https://doi.org/10.17816/PED12273-83
4. Borges P., Pasqualim G., Giugliani R., Matte U. Estimated prevalence of mucopolysaccharidoses from population-based exomes and genomes. *Orphanet J. Rare Dis*. 2020;15:324. https://doi.org/10.1186/s13023-020-01608-0
5. Захарова Е.Ю., Байдакова Г.В., Михайлова С.В., Пчелина С.Н., Краснопольская К.Д. Лизосомные болезни накопления: руководство для врачей. М: ГЭОТАР-Медиа; 2021:424. https://doi.org/10.33029/9704-6321-5-LAD-2021-1-424. ISBN 978-5-9704-6321-5.
Zakharova E.Yu., Baidakova G.V., Mikhailova S.V., Pchelina S.N., Krasnopolskaya K.D. Lysosomal Storage Diseases: A Guide for Clinicians. Moscow: GEOTAR-Media; 2021:424. https://doi.org/10.33029/9704-6321-5-LAD-2021-1-424. ISBN 978-5-9704-6321-5.
6. Назаренко Л.П., Назаренко М.С. Особенности раннего проявления лизосомных болезней накопления. *Медицинская генетика*. 2013;12(9):20–23. EDN: TJBVIV
Nazarenko L.P., Nazarenko M.S. THE early symtoms of lysosomal storage diseases. *Medical Genetics*. 2013;12(9):20–23. (In Russ.). EDN: TJBVIV
7. Кравчук Ж.П., Румянцева О.А. Орфанные заболевания: определение, проблемы, перспективы. *Проблемы здоровья и экологии*. 2013;(4):7–11. https://doi.org/10.51523/2708-6011.2013-10-4-1
Kravchuk Z.P., Rumyantseva O.A. Orphan diseases: diagnosis, problems, prospects. *Health and Ecology Issues*. 2013;(4):7–11. (In Russ). https://doi.org/10.51523/2708-6011.2013-10-4-1
8. Kang Q., Fang Y., Yang Y., Li D., Zheng L., Chen X. et al. Health service utilization, economic burden and quality of life of patients with mucopolysaccharidosis in China. *Orphanet J. Rare Dis*. 2024;19:324. https://doi.org/10.1186/s13023-024-03333-4
9. Шашель В.А., Фирсова В.Н., Трубилина М.М., Подпорина Л.А., Фирсов Н.А. Орфанные заболевания и связанные с ними проблемы. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(2):28–35. https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-2-28-35
Shashel V.A., Firsova V.N., Trubilina M.M., Podporina L.A., Firsov N.A. Orphan diseases and associated problems. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(2):28–35. (In Russ). https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-2-28-35
10. Krishnan G., Singh S., Pathania M., Gosavi S., Abhishek S., Parchani A., Dhar M. Artificial intelligence in clinical medicine: catalyzing a sustainable global healthcare paradigm. *Frontiers in Artificial Intelligence*. 2023;6:1227091. https://doi.org/10.3389/frai.2023.1227091
11. Гаврилова Т.А., Кудрявцев Д.В., Муромцев Д.И. Инженерия знаний. Модели и методы: Учебник. СПб.: Лань; 2023:324. ISBN: 978-5-507-46580-4.
Gavrilova T.A., Kudrjavcev D.V., Muromcev D.I. Inzhenerija znanij. Modeli i metody: Uchebnik. St. Petersburg: Lan'; 2023:324. (In Russ.). ISBN: 978-5-507-46580-4.
12. Кобринский Б.А. Триединство факторов уверенности в задачах медицинской диагностики. *Искусственный интеллект и принятие решений*. 2018;(2):62–72. https://doi.org/10.14357/20718594180205
Kobrinskii B.A. Certainty factors triunity in the medical diagnostics tasks. *Artificial Intelligence and Decision Making*. 2018;(2):62–72. (In Russ.). https://doi.org/10.14357/20718594180205
13. Грибова В.В., Петряева М.В., Шалфеева Е.А. Облачный сервис поддержки принятия диагностических решений в гастроэнтерологии. *Врач и информационные технологии*. 2019;(3):65–71.
Gribova V.V., Petryaeva M.V., Shalfeeva E.A. Cloud decision support service for diagnosis in gastroenterology. *Medical doctor and information technologies*. 2019;(3):65–71. (In Russ.).
14. Орехова Т.Ф., Кружилина Т.В., Неретина Т.Г. Матричный подход к описанию педагогических процессов в научных педагогических исследованиях. *Бизнес. Образование. Право*. 2020;(2):301–308. https://doi.org/10.25683/VOLBI.2020.51.213
Orekhova T.F., Kruzhilina T.V., Neretina T.G. Matrix approach to the description of pedagogical processes in scientific pedagogical research. *Business. Education. Law*. 2020;(2):301–308. (In Russ.). https://doi.org/10.25683/VOLBI.2020.51.213
15. Благосклонов Н.А., Кобринский Б.А. Принятие диагностических решений экспертной системой в условиях неполноты или избыточности данных. Интегрированные модели и мягкие вычисления в искусственном интеллекте. Сборник научных трудов XII Международной научно-практической конференции (ИММВ-2024, Коломна, 14–17 мая 2024 г.). В 2-х т. Т. 1. Смоленск: Универсум; 2024:55–63. EDN: WKNXQX
Blagosklonov N.A., Kobrinskii B.A. Decision making in conditions of incomplete or redundancy data. Integrated models and soft computing in artificial intelligence. Proceedings of the XII International Scientific and Practical Conference (IMSC-2024, Kolomna, May 14–17, 2024). In 2 vol. Vol. 1. Smolensk: Universum; 2024:55–63. (In Russ.). EDN: WKNXQX
16. Благосклонов Н.А., Кобринский Б.А. Дифференциальная диагностика наследственных болезней обмена с использованием системы на основе экспертных знаний. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(4):71–78. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-71-78
Blagosklonov N.A., Kobrinskii B.A. Differential diagnosis of hereditary metabolic diseases using the expert knowledge-based system. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(4):71–78. (In Russ.). https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-71-78
17. Ronicke S., Hirsch M.C., Türk E., Larionov K., Tientcheu D., Wagner A.D. Can a decision support system accelerate rare disease diagnosis? Evaluating the potential impact of Ada DX in a retrospective study. *Orphanet J. Rare Dis*. 2019;(14):69. https://doi.org/10.1186/s13023-019-1040-6
18. Alves R., Piñol M., Vilaplana J., Teixidó I., Corella J., Comas J. et al. Computer-assisted initial diagnosis of rare diseases. *PeerJ*. 2016;4:e2211. https://doi.org/10.7717/peerj.2211
19. Pantel J.T., Zhao M., Mensah M.A., Hajjir N., Hsieh T.-C., Hanani Y. et al. Advances in computer-assisted syndrome recognition by the example of inborn errors of metabolism. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2018;41(3):533–539. https://doi.org/10.1007/s10545-018-0174-3
20. Carrer A., Romaniello M.G., Calderara M.L., Mariani M., Biondi A., Selicorni A. Application of the Face2Gene tool in an Italian dysmorphological pediatric clinic: Retrospective validation and future perspectives. *Am. J. Med. Genet. Part A*. 2024;194(3):e63459. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63459

Информация о вкладе авторов

Кобринский Б.А. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация результатов, окончательное утверждение рукописи для публикации, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Благосклонов Н.А. – разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ данных и интерпретация результатов, подготовка текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Kobrinskii B.A. – study concept and design, analysis and interpretation of results, final approval for publication, justification of the manuscript and verification of critical intellectual content.

Blagosklonov N.A. – study design, data collection and analysis, interpretation of the results, text preparation.

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

Сведения об авторах

Кобринский Борис Аркадьевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом систем интеллектуальной поддержки принятия решений, ФИЦ ИУ РАН; профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики им. С.А. Гаспаряна, Институт биомедицины (МБФ), РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия, http://orcid.org/0000-0002-3459-8851.

E-mail: kba_05@mail.ru.

Благосклонов Николай Алексеевич, научный сотрудник, отдел систем интеллектуальной поддержки принятия решений, ФИЦ ИУ РАН; старший преподаватель, кафедра медицинской кибернетики и информатики им. С.А. Гаспаряна, Институт биомедицины (МБФ), РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия, http://orcid.org/0000-0002-5293-8469.

E-mail: nblagosklonov@frccsc.ru.

✉ **Кобринский Борис Аркадьевич**, e-mail: kba_05@mail.ru.

Поступила 02.06.2025;
рецензия получена 05.06.2025;
принята к публикации 09.06.2025.

Information about the authors

Boris A. Kobrinskii, Dr. Med. (Sci.), Professor, Head of the Department of Intelligent Decision Support Systems, Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences; Professor, S.A. Gasparyan Department of Medical Cybernetics and Informatics of the Institute of Biomedicine (MBF), Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, http://orcid.org/0000-0002-3459-8851.

E-mail: kba_05@mail.ru.

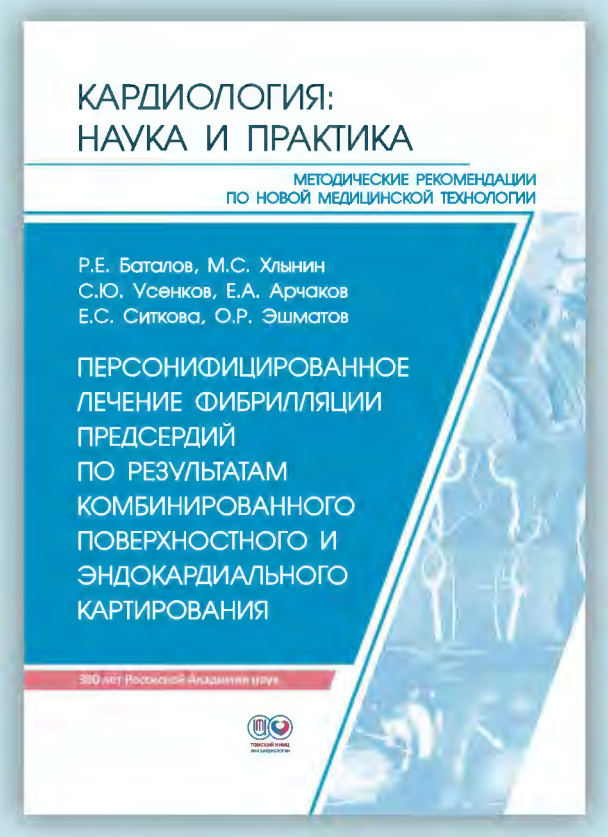
Nikolay A. Blagosklonov, Research Scientist, Department of Intelligent Decision Support Systems, Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences; Senior Lecturer, S.A. Gasparyan Department of Medical Cybernetics and Informatics of the Institute of Biomedicine (MBF), Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, http://orcid.org/0000-0002-5293-8469.

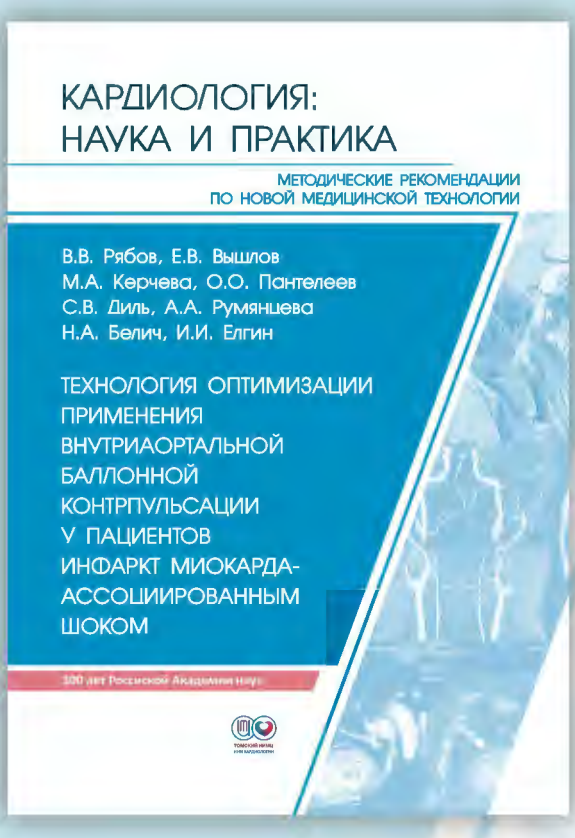
E-mail: nblagosklonov@frccsc.ru.

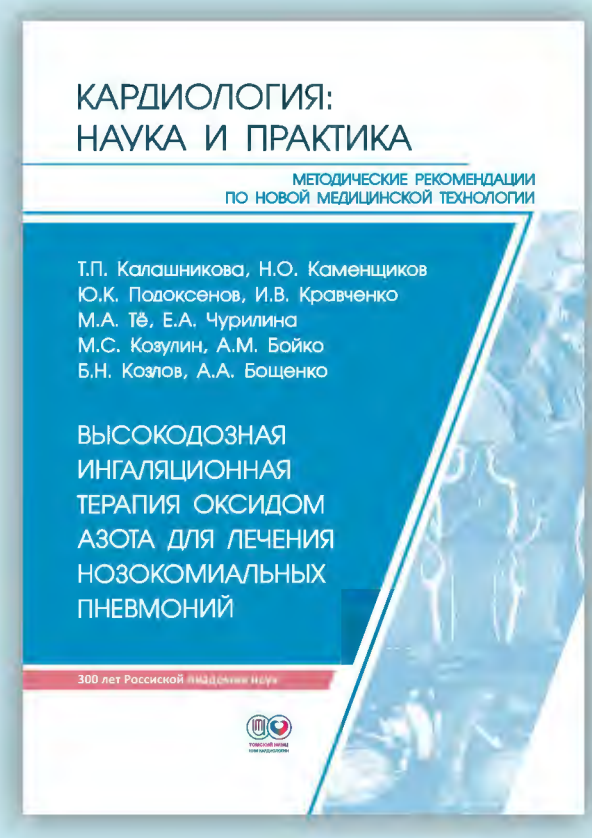
✉ **Boris A. Kobrinskii**, e-mail: kba_05@mail.ru.

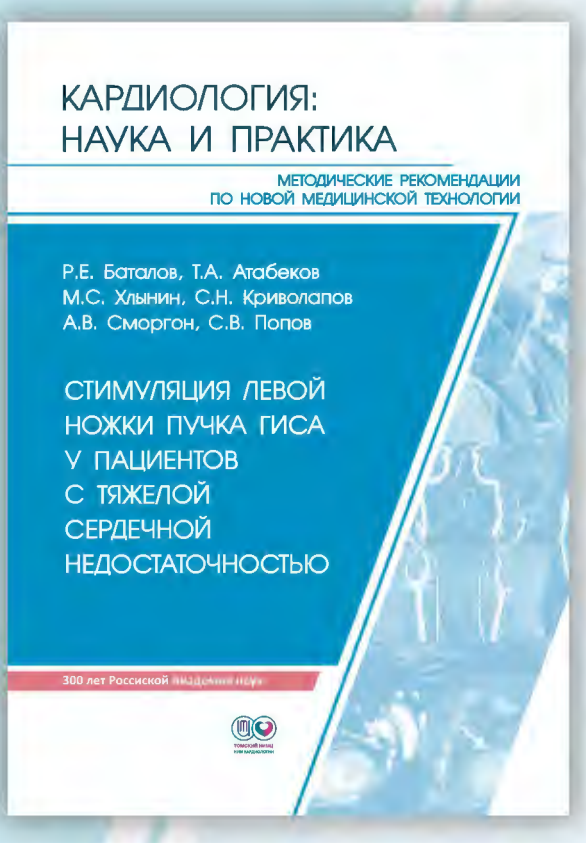
Received 02.06.2025;
review received 05.06.2025;
accepted for publication 09.06.2025.

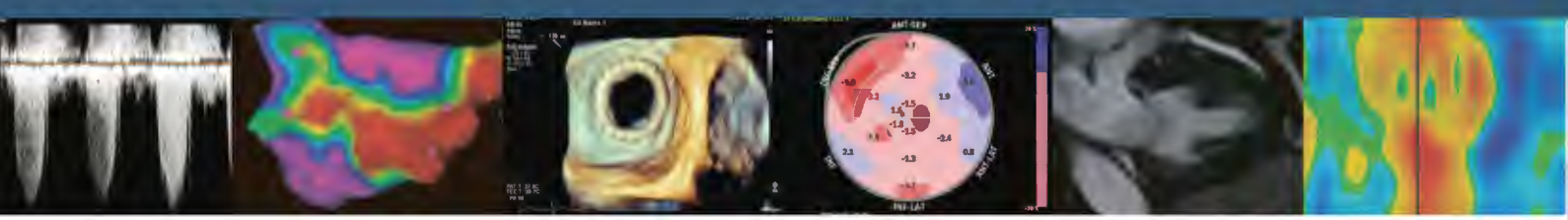
Вышли в свет


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 ЭНДОКАРДИАЛЬНОГО 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 ВНУТРИАОРТАЛЬНОЙ БАЛЛОННОЙ КОНТРПУЛЬСАЦИИ 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. Подоксенов, И.В. Кравченко
М.А. Тё, Е.А. Чурилина
М.С. Козулин, А.М. Бойко
Б.Н. Козлов, А.А. Бощенко
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

2'2025
Том 40