



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

3'2025
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, № 3, 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. 3, 2025

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

От редактора выпуска	9	From the editor of issue
От редакции	10	From the editorial office
ОБЗОРЫ		REVIEWS
Попов С.В., Бощенко А.А., Маслов Л.Н., Журавлева О.А., Мухомедзянов А.В., Слидневская А.С., Кан А., Нарыжная Н.В., Подоксёнов Ю.К. Пептиды – кардиопротекторные препараты будущего. Глюкагоноподобный пептид-1	11	Popov S.V., Boshchenko A.A., Maslov L.N., Zhuravleva O.A., Mukhomedyanov A.V., Slidnevskaya A.S., Kan A., Naryzhnaya N.V., Podoksenov Yu.K. Peptides are cardioprotective drugs of the future. Glucagon-like peptide-1
Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Новгородцева Т.П., Гвозденко Т.А. Медиаторы и сигнальные пути развития миокардиального фиброза	19	Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V., Novgorodtseva T.P., Gvozdenko T.A. Mediators and signaling pathways in myocardial fibrosis
Ахвердян Ю.Р., Папичев Е.В., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Рожкова Е.С. Значение фактора роста фибробластов 21 в норме и патологии	28	Akhverdyan Yu.R., Papichev E.V., Zavadovsky B.V., Polyakova Yu.V., Seewordova L.E., Rozhkova E.S. The value of fibroblast growth factor 21 in health and pathology
ЛЕКЦИИ		LECTURES
Грибова В.В., Шалфеева Е.А., Петряева М.В., Окунь Д.Б. Интеграция клинических рекомендаций в инструменты цифрового здравоохранения: онтологическое моделирование	36	Gribova V.V., Shalfeeva E.A., Petryaeva M.V., Okun D.B. Integration of clinical guidelines into digital healthcare tools: ontological modeling
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		CLINICAL INVESTIGATIONS
Суслов И.В., Пекарский С.Е., Тарасов М.Г., Манукян М.А., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Зюбанова И.В., Личикаки В.А., Солонская Е.И., Хунхинова С.А., Баев А.Е. Общий фибриноген крови и тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение как маркеры развития уязвимых атеросклеротических бляшек коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией	50	Suslov I.V., Pekarsky S.E., Tarasov M.G., Manukyan M.A., Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Zyubanova I.V., Lichikaki V.A., Solonskaya E.I., Khunkhinova S.A., Baev A.E. Serum fibrinogen level and platelet-to-lymphocyte ratio as predictors of vulnerable atherosclerotic plaque formation in coronary arteries in patients with coronary artery disease and arterial hypertension
Керчева М.А., Гомбожапова А.Э., Степанов И.В., В.В. Рябов Макрофагальная инфильтрация тканей оси «миокард-почка-селезенка-головной мозг» у пациентов с фатальным исходом инфаркт-миокарда ассоциированного шока	57	Kercheva M.A., Gombozhapova A.E., Stepanov I.V., Ryabov V.V. Macrophages of the of the axis “heart-spleen-brain-kidney” in patients with fatal myocardial infarction complicated by cardiogenic shock
Аммар Р.Д., Терещенко Е.А., Абдужабборов Х.М., Токтеева А.О., Горева Л.А. Оценка влияния кетоацидоза на отдаленные исходы и качество жизни у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: данные ретроспективного анализа	68	Ammar R.D., Tereshchenko E.A., Abdujabborov Kh.M., Tokteeva A.O., Goreva L.A. Assessment of the effect of ketoacidosis on long-term outcomes in patients with type 1 diabetes mellitus: a retrospective study
Гусакова А.М., Суслова Т.Е., Арчаков Е.А., Усенков С.Ю., Баталов Р.Е. Взаимосвязь маркеров окислительного стресса с клиническими результатами радиочастотной абляции у пациентов с фибрилляцией предсердий	76	Gusakova A.M., Suslova T.E., Archakov E.A., Usenkov S.Yu., Batalov R.E. Relationship between oxidative stress markers and clinical outcomes of radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation
Фомина С.В., Самойлова Ю.Г., Качанов Д.А., Кошмелева М.В., Трифонова Е.И., Зоркальцев М.А. Контроль гликемии и ультразвуковые изменения ретробульбарного кровотока у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа	85	Fomina S.V., Samoilova Iu.G., Kachanov D.A., Koshmeleva M.V., Trifonova E.I., Zorkaltsev M.A. Glycemic control and ultrasound changes in retrobulbar blood flow in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus
Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Личикаки В.А., Манукян М.А., Хунхинова С.А., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Гергерт Е.С., Заводовский К.В., Рюмшина Н.И., Бабич Н.С., Шаракшанова А.Ч., Устинцев Н.А., Фальковская А.Ю. Клинические и лабораторно-инструментальные параллели с функциональной значимостью стенозов коронарных артерий у больных стабильной ИБС в сочетании с артериальной гипертензией	94	Zyubanova I.V., Mordovin V.F., Lichikaki V.A., Manukyan M.A., Khunkhinova S.A., Pekarsky S.E., Baev A.E., Gergert E.S., Zavadovsky K.V., Ryumshina N.I., Babich N.S., Sharakshanova A.Ch., Ustintsev N.A., Falkovskaya A.Yu. Clinical, laboratory and instrumental parallels with the functional significance of coronary artery stenosis in patients with stable coronary artery disease and hypertension
Abramenko E.E., Ryabova T.R., Yolgina I.I., Ryabov V.V. Predictors of a true-positive stress echocardiography to optimize diagnostic algorithm in low- to intermediate-risk patients with acute chest pain	105	Абраменко Е.Е., Рябова Т.Р., Ёлгин И.И., Рябов В.В. Предикторы истинно-положительного результата стресс-эхокардиографии для оптимизации диагностического алгоритма у пациентов низкого/умеренного риска с острой болью в груди
Р.С. Кожанов, О.А. Егуннов, Н.М. Трошкинев, А.А. Соколов, Е.В. Кривошеков Непосредственная и отдаленная эхокардиографическая оценка структур сердца у детей с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией после трансаортальной расширенной септальной миозектомии	114	Kozhanov R.S., Egunov O.A., Troshkinev N.M., Sokolov A.A., Krivoshchekov E.V. Immediate and long-term echocardiographic evaluation of cardiac structures in children with obstructive hypertrophic cardiomyopathy after transaortic extended septal

Якимова Е.В., Джаффарова О.Ю., Свинцова Л.И.,
Сморгон А.В., Связов Е.А., Картофелева Е.О.

Оценка результатов эпикардиальной электрокардиостимуляции
левого желудочка у детей

Хафизов М.М., Байков Д.Э., Ахмадеева Л.Р.

Перфузионная КТ в дифференциальной диагностике участков
легочной консолидации поствоспалительной и злокачественной
этиологии у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную
пневмонию

Панфилов Д.С., Петракова Е.А., Афанасьева Н.Л., Козлов Б.Н.

Антеградная церебральная перфузия у пациентов
с разными анатомическими вариантами
брахиоцефального ствола

Чарчян Э.Р., Брешенков Д.Г., Ховрин В.В., Куличкин А.С.,
Малахова М.В., Федулова С.В., Чакал Д.А.,
Степаненко А.Б., Белов Ю.В.

Ремоделирование аорты у пациентов с расслоением аорты после
операции «замороженный хобот слона»

Базылев В.В., Воеводин А.Б., Потопальский И.Д.,
Карнахин В.А., Гамзаев А.Б.

Одноцентровое исследование госпитальных результатов тран-
саортальной имплантации протеза «МедЛАБ-КТ» у пациентов с
сочетанной ИБС

Вязовой А.В., Полунина Е.А., Прокофьева Т.В., Полунина О.С.

Персонализированный алгоритм прогнозирования
формирования бронхоэктазов у больных хроническим
слизисто-гнойным бронхитом

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Геренг Е.А., Мильто И.В., Серебрякова О.Н., Дзюман А.Н.,
Бянкина М.А., Потапов А.В., Каменчиков Н.О., Кравченко И.В.,
Подоксенов Ю.К., Алямки В.Е.

Влияние оксида азота (II) на межклеточный матрикс легких
в условиях искусственного кровообращения:
экспериментальное исследование

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Сукманова И.А., Пономаренко И.В., Гордеева Д.С.

Одномоментное стентирование ствола левой коронарной
артерии и резекция мочевого пузыря по поводу рака у больного
с ОКСбпСТ очень высокого риска (клинический случай)

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Кобякова О.С., Деев И.А., Бойков В.А., Перфильева Д.Ю.,
Антипов С.А., Шибалков И.П., Ладыко Л.А.

Некоторые организационные технологии оказания медицинской
помощи в малочисленных и труднодоступных населенных
пунктах

Петухова Ю.Ю., Стегний К.В., Статинов П.В.

Организационные и экономические преимущества внедрения
догоспитальной предлучевой топометрической подготовки
в деятельность Приморского краевого онкологического
диспансера

ЦИФРОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Бажин А.В., Васильев Ю.А., Владзимирский А.В.

Анализ ошибок автоматической сортировки профилактических
исследований грудной клетки: основные причины возникновения
и возможные варианты снижения их количества

Клышников К.Ю., Онищенко П.С., Глушкова Т.В., Костюнин А.Е.,
Акентьева Т.Н., Борисова Н.Н., Овчаренко Е.А.

Концепция автоматической разработки полимерного
протеза клапана сердца

123 Yakimova E.V., Dzhaffarova O.Yu., Svintsova L.I.,
Smorgon A.V., Svyazov E.A., Kartofeleva E.O.

Assessment of epicardial left ventricular pacing in children

131 Khafizov M.M., Baikov D.E., Akhmadeeva L.R.

Perfusion computed tomography in differential diagnostics of
pulmonary consolidation areas of post-inflammatory and malignant
etiology in patients recovered from COVID-19-associated pneumonia

140 Panfilov D.S., Petrakova E.A., Afanasieva N.L., Kozlov B.N.

Antegrade cerebral perfusion in patients with different anatomical
variants of the brachiocephalic trunk

148 Charchyan E.R., Breshenkov D., Khovrin V.V., Kulichkin A.S.,
Malakhova M.V., Fedulova S.V., Chakal D.A.,
Stepanenko A.B., Belov Yu.V.

Aortic remodeling in patients with aortic dissection after Frozen
Elephant Trunk procedure

161 Bazylev V.V., Voevodin A.B., Potopalskiy I.D.,
Karnakhin V.A., Gamzaev A.B.

Hospital outcomes of transaortic implantation of the «MedLAB-CT»
prosthesis in patients with combined coronary artery disease: a
single-center study

170 Vyazovoy A.V., Polunina E.A., Prokofieva T.V., Polunina O.S.

A personalized algorithm for predicting bronchiectasis formation in
patients with chronic mucopurulent bronchitis

EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

178 Gereng E.A., Milto I.V., Serebryakova O.N., Dzuman A.N.,
Byankin M.A., Potapov A.V., Kamenshikov N.O., Kravchenko I.V.,
Podoksenov Yu.K., Alyamkin V.E.

The effect of nitric oxide (II) on the extracellular matrix of the lungs
during cardiopulmonary bypass: an experimental study

CLINICAL CASES

188 Sukmanova I.A., Ponomarenko I.V., Gordееva D.S.

Simultaneous stenting of the trunk of the left coronary artery and
resection of the bladder for cancer in a patient with very high risk
non-ST elevation acute coronary syndrome (clinical case)

SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

194 Kobyakova O.S., Deev I.A., Boykov V.A., Perfilova D.Yu.,
Shibalkov I.P., Antipov S.A., Ladyko L.A.

Some organizational technologies for providing medical care in small
and hard-to-reach settlements

205 Petukhova Yu.Yu., Stegny K.V., Statinov P.V.

Organizational and economic advantages of implementing pre-
hospital pre-radiation topometric training in the activities of the
Primorsky Regional Oncology Dispensary

DIGITAL TECHNOLOGIES IN MEDICINE AND HEALTHCARE

212 Bazhin A.V., Vasilev Yu.A., Vladzymirsky A.V.

Errors in automated triage of preventive chest scans: primary causes
and potential reduction strategies

225 Klyshnikov K.Yu., Onishchenko P.S., Glushkova T.V., Kostyunin A.E.,
Akentyeva T.N., Borisova N.N., Ovcharenko E.A.

Concept of automatic development of polymer heart valve prosthesis

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&p_ubrole=100&show_refs=1&show_option=0

<http://orcid.org/0000-0002-5638-3034>

Alla Yu. Falkovskaya

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

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ / EXECUTIVE SECRETARY

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

д-р мед. наук, доцент

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

https://www.elibrary.ru/author_profile.asp?authorid=79963

<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

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

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Н. Д. 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-psihologicheskikh-i-socialnih-problem.html>

д-р мед. наук, профессор

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>**Valeriy V. Gafarov,**

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

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

д-р мед. наук, профессор

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

<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>**Yury I. Greenstein,**

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

А. П. 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=410134b36618fff4ffff27c_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. Митковская,**<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

Н. В. Нуднов,

<https://www.rncrr.ru/about/employees/6402/>

д-р мед. наук, профессор

Российский научный центр рентгенодиагностики Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

https://www.elibrary.ru/author_profile.asp?authorid=397981

<https://orcid.org/0000-0001-5994-0468>

Nikolay V. Nudnov,

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

Russian Scientific Center of X-ray Radiology, Moscow, Russia

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, профессор, чл-корр. РАН

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.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, 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.radcliffcardiology.com/authors/haim-danenberg>

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

James M. Downey,

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

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

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

О. М. Драпкина,

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

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

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

Oksana M. Drapkina

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

А. В. Евтушенко,

<https://old.kemcardio.ru/nauka/nauchnyie-podrazdeleniya-nii/otdel-xirurgii-serdca-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

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

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

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

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

И. А. Ковалев,
<https://cardio-rus.ru/about/structure/kovalev-igor-aleksandrovich/>
 д-р мед. наук, профессор
 Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, 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-contatos>
 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, Nashville, Tennessee, USA
<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

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

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

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

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

Е. Л. Чойнзонов,
<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/choynzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/>
 д-р мед. наук, академик РАН, профессор
 Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; Сибирский государственный медицинский

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

Evgeny L. Chojnzonov,

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

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Е. В. Шляхто,

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

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Национальный медицинский исследовательский центр имени

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

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

Evgeny V. Shlyakheto,

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 (CC-BY-4.0) This content is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License (CC-BY-4.0)
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 NRMС)
Издатель Publisher	634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а
Редакция Editorial office	Тел./факс: (3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation Tel./fax 7 (8-3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru
Редакторы Editors	О.М. Рудникович, Т.Н. Вазим, А.П. Игнашина O.M. Rudnikovich, T.N. Vazim, A.P. Ignashina
Переводчик Translator	А.П. Игнашина A.P. Ignashina
Менеджер Manager	Т.В. Тихонова T.V. Tikhonova
Оригинал-макет	И.Ю. Тимохина, А.А. Тимохин
Original layout	I.Yu. Timokhina, A.A. Timokhin
Тираж Circulation	500 экз. 500 copies
Типография	Журнал отпечатан на полиграфическом оборудовании Издательства Томского государственного университета 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36
Printing house	Tomsk State University Publishing House 36, Lenina str., Tomsk, 634050, Russian Federation
Выход в свет Date of issue	01.10.2025 October, 01, 2025

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

От редактора выпуска

Дорогие коллеги!

Третий номер журнала объединил в себе исследования и обзоры, которые отражают три взаимосвязанных направления: 1) молекулярно-клеточную патофизиологию и таргетную терапию; 2) клиническую диагностику, лечение и прогнозирование исходов; 3) организацию медицинской помощи и цифровые решения с целью повышения качества ее оказания.

Молекулярно-клеточный блок представлен тремя обзорами. Статья научной группы из НИИ кардиологии Томского НИМЦ посвящена перспективам кардиопротекции путем терапии агонистами глюкагоноподобного пептида-1. Обзор коллег из НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения (Владивосток) знакомит читателей с современными данными о роли медиаторов и сигнальных путей в патофизиологии миокардиального фиброза. Статья ученых из Волгограда суммирует современные данные о том, как фактор роста фибробластов 21 (FGF 21) влияет на углеводный и липидный обмен и модулирует выраженность системного воспалительного ответа при ревматоидном артрите. Представленные в данных статьях материалы формируют теоретическую основу для понимания механизмов целого комплекса патологических процессов и поиска новых терапевтических мишеней.

Особое место занимает лекция В.В. Грибовой с соавторами, наглядно демонстрирующая реальную возможность прямой интеграции клинических рекомендаций в инструменты цифрового здравоохранения – электронные истории болезни, электронные медицинские карты, системы поддержки врачебных решений.

Основную часть номера представляют клинические исследования разного профиля – от изучения маркеров риска нестабильности атеросклеротических бляшек и оценки предикторной значимости стресс-эхокардиографии до многоплановых исследований гемодинамики, хирургических исходов и последствий метаболических нарушений. Так, в работе из Башкирского государственного медицинского университета установлено, что наибольшей диагностической ценностью для дифференциации поствоспалительных и злокачественных изменений легких после COVID-19 по данным перфузионной КТ обладают количественные характеристики проницаемости сосудов и времени достижения пика контрастирования. Совместная работа ученых из СибГМУ и НИИ кардиологии (Томск) убедительно показала, что доставка оксида азота при экспериментальном моделировании операций с искусственным кровообращением ограничивает деструктивные процессы в межклеточном матриксе легких. Несомненный интерес вызывает и работа М.А. Керчевой с коллегами, посвященная системному воспалительному ответу при фатальном инфаркте миокарда-ассоциированном шоке. Тему воспаления в постинфарктном периоде продолжает работа Ю.Н. Ильющенковой с коллегами, в которой изучена связь циркулирующих провоспалительных биомаркеров с интенсивностью локальной аккумуляции в миокарде левого желудочка аналога соматостатина 99mTc-Текротида.

Блок, посвященный хирургическому и эндоваскулярному лечению сердечно-сосудистой патологии, включает пять работ. В одной из них коллегами из г. Барнаула описан уникальный случай успешного одномоментного стентирования ствола левой коронарной артерии и резекции мочевого пузыря по поводу рака у больного с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST. Согласно результатам ретроспективного анализа данных детей с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, выполненного в НИИ кардиологии (Томск), трансаортальная расширенная септальная миозектомия благоприятно влияет на процессы ремоделирования левых камер сердца. Сотрудники Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского поделились результатами пятилетнего проспективного исследования, сравнившего эффективность гибридного протеза «Мягкий хобот слона» (МедИнж, Россия) и классического гибридного протеза при хирургическом лечении расслоения аорты, являющейся одной из наиболее сложных сердечно-сосудистых патологий. Возможностям хирургии аорты посвящена и работа из НИИ кардиологии (Томск), акцентирующая внимание аудитории на возможностях унилатеральной антеградной перфузии головного мозга во время протезирования аневризмы восходящей аорты при различных анатомических вариантах брахиоцефального ствола. Результаты статьи Е.В. Якимовой с соавторами подтверждают целесообразность выбора верхушки ЛЖ в качестве оптимальной точки имплантации у детей с атриовентрикулярной блокадой. Еще в одной работе, касающейся сердечно-сосудистой хирургии, представлены результаты трансаортальной имплантации протеза «МедЛАБ-КТ» в сочетании с коронарным шунтированием.

Значительное внимание в выпуске уделено маркерным подходам и персонализированным алгоритмам прогнозирования. Работа И.В. Суслыга с коллегами посвящена поиску биомаркеров уязвимых бляшек коронарных артерий при стабильной ишемической болезни сердца. В статье И.В. Зюбановой с соавторами представлены клинические и лабораторно-инструментальные предикторы функциональной значимости стенозов коронарных артерий. Работа Е.Е. Абраменко с соавторами сосредоточена на изучении предикторов истинно-положительного результата стресс-эхокардиографии у пациентов низкого риска с острой болью в груди. Коллектив авторов из СибГМУ проанализировал связь контроля гликемии с состоянием ретробульбарного кровотока; исследователи из РУДН оценили влияние кетоацидоза на отдаленные исходы и качество жизни. Разработка персонализированных прогнозных моделей формирования бронхоэктазов у больных хроническим слизисто-гнойным бронхитом стала целью исследования А.В. Вязового с коллегами. Эти работы направлены на оптимизацию диагностических потоков и принятия решений, сокращение избыточности исследований и повышение точности прогноза.

Завершает номер раздел, посвященный организационным вопросам и цифровым инновациям: технологии оказания медицинской помощи в малонаселенных районах (статья О.С. Кобяковой с соавторами), предлечебной подготовке онкологических пациентов на основе опыта Приморского краевого онкологического диспансера, анализу ошибок автоматической сортировки профилактических исследований (работа сотрудников Департамента здравоохранения г. Москвы) и авторской концепции автоматической разработки полимерного протеза клапана *in silico*, представленной группой ученых из НИИ КПССЗ. Эти материалы отражают тенденцию интеграции технологий в клинические процессы и управления медицинской помощью.

Надеемся, что выпуск будет интересен широкой аудитории врачей и ученых. Выражаем глубокую признательность авторам представленных материалов за высокое качество работы и значительный вклад в развитие науки и укрепление профессионального сообщества. Желаем вам новых творческих успехов, плодотворных исследований и оригинальных идей.



**С глубоким уважением,
научный редактор журнала
д-р мед. наук А.Ю. Фальковская**

От редакции

Уважаемые коллеги!

Точка зрения International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) на вопросы авторства научной статьи отражена в материале

<https://icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>.

ICMJE рекомендует определять научное авторство по соответствию минимум четырем из следующих критериев:

- Существенный вклад в разработку концепции или дизайна работы.
- Сбор, анализ, интерпретация полученных данных.
- Написание статьи.
- Редактирование статьи с целью повышения ее научной значимости.
- Окончательное одобрение версии работы, которая будет опубликована.
- Согласие нести ответственность за точность и единство всех частей работы и качество работы в целом.

Данные критерии предназначены для обозначения статуса авторства для тех, кто заслуживает признания и может взять на себя ответственность за работу. Каждый, имеющий статус автора, должен отвечать критериям, и все, кто соответствует четырем критериям, должны быть признаны авторами. Вклад тех, кто не отвечает упомянутым четырем критериям, может быть отмечен особым образом (например, благодарность в конце статьи, в подстраничной сноске).

Исследователи, выполняющие работу, должны определить состав авторского коллектива во время планирования работы и по мере ее выполнения. Это предмет коллективной ответственности авторов, но не издания, в котором будет опубликована работа. В обязанности редакторов журнала не входит ни присуждение статуса автора, ни решение споров по этому вопросу. Если невозможно достигнуть согласия относительно того, кого именно следует квалифицировать в качестве автора, то эту проблему должно решать учреждение, где была выполнена работа. Если коллектив авторов хочет внести изменения в список авторов после того, как рукопись была подана на рассмотрение или опубликована, редакторы издания должны запросить объяснения и письменное согласие на внесение изменений от всех прежних авторов и лиц, которые будут внесены в список авторов или удалены из него.

Автор для корреспонденции — член авторского коллектива, который принимает на себя ответственность за общение с изданием во время подачи рукописи, рецензирования, процесса публикации, а также выступает гарантом выполнения всех административных требований, таких как предоставление более подробной информации относительно авторства, заключения комитета по этике, документации по клиническим исследованиям, заявлений о конфликте интересов. Эти обязанности можно делегировать одному или нескольким авторам. Автор для корреспонденции должен быть доступен на протяжении периода подачи, рассмотрения и рецензирования статьи, чтобы вместе с другими авторами отвечать на вопросы редакторов как можно быстрее. Также он должен быть доступен после публикации работы, чтобы отвечать на критические замечания и вопросы редакции, предоставлять данные или другую необходимую информацию.

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

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-11-18>
УДК 616.12:615.038:577.175.7

Пептиды – кардиопротекторные препараты будущего. Глюкагоноподобный пептид-1

Попов С.В., Бощенко А.А., Маслов Л.Н., Журавлева О.А.,
Мухомедзянов А.В., Слидневская А.С., Кан А., Нарыжная Н.В.,
Подоксёнов Ю.К.

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

Аннотация

Высокая смертность пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) остается одной из наиболее серьезных проблем современной кардиологии. За последние 10 лет заметного снижения смертности среди пациентов с ОИМ не наблюдалось. Вполне очевидно, что назрела настоятельная необходимость в разработке принципиально новых лекарственных препаратов для терапии ОИМ. Определенные перспективы в этом отношении имеют агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP1R). Показано, что агонисты GLP1R способны предупреждать как ишемические, так и реперфузионные повреждения сердца. Эти соединения не только уменьшают размер инфаркта, но и улучшают сократимость сердца при реперфузии. Есть данные, что агонисты GLP1R препятствуют неблагоприятному постинфарктному ремоделированию сердца. Эти данные говорят о целесообразности проведения клинических испытаний агонистов GLP1R у пациентов с ОИМ и чрескожным коронарным вмешательством. Сходные положительные эффекты оказывают ингибиторы дипептидил-пептидазы-4, осуществляющей гидролиз глюкагоноподобного пептида-1 до неактивных пептидов. Показано, что в кардиопротекторном эффекте агонистов GLP1R принимают участие киназы, гемоксигеназа-1 и NO-синтаза.

Ключевые слова:	кардиопротекторные препараты; пептиды; ишемия / реперфузия; дипептидил-пептидаза-4; глюкагоноподобный пептид-1.
Финансирование:	работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 23-65-10017. Раздел, посвященный ингибиторам дипептидил-пептидазы-4, подготовлен в рамках государственного задания 122020300042-4.
Для цитирования:	Попов С.В., Бощенко А.А., Маслов Л.Н., Журавлева О.А., Мухомедзянов А.В., Слидневская А.С., Кан А., Нарыжная Н.В., Подоксёнов Ю.К. Пептиды – кардиопротекторные препараты будущего. Глюкагоноподобный пептид-1. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):11–18. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-11-18

Peptides are cardioprotective drugs of the future.

Glucagon-like peptide-1

Popov S.V., Boshchenko A.A., Maslov L.N., Zhuravleva O.A.,
Mukhomedzyanov A.V., Slidnevskaya A.S., Kan A., Naryzhnaya N.V.,
Podoksenov Yu.K.

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

Abstract

The high mortality rate of patients with acute myocardial infarction (AMI) remains the most pressing issue of modern cardiology. Over the past 10 years, there has been no significant reduction in mortality among patients with AMI. It is quite obvious that there is an urgent need to develop fundamentally new drugs for the treatment of AMI. Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP1R) agonists have some promise in this regard. GLP1R agonists have been shown to be able to prevent both ischemic and reperfusion injury to the heart. These compounds not only reduce infarct size, but also improve recovery of cardiac contractility in reperfusion. There is evidence that GLP1R agonists prevent adverse post-infarction remodeling of the heart. These data suggest a need of clinical trials of GLP1R agonists in patients with AMI and percutaneous coronary intervention. Inhibitors of dipeptidyl peptidase-4 which hydrolyzes glucagon-like peptide-1 to inactive peptides have similar positive effects. It has been shown that kinases, heme oxygenase-1 and NO-synthase are involved in the cardioprotective effect of GLP1R agonists.

Keywords:	cardioprotective drugs; peptides; ischemia / reperfusion; dipeptidyl peptidase-4; glucagon-like peptide-1.
Funding:	the study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-65-10017. The section on dipeptidyl peptidase-4 inhibitors was prepared in the framework of the state assignment 122020300042-4.
For citation:	Popov S.V., Boshchenko A.A., Maslov L.N., Zhuravleva O.A., Mukhomedzyanov A.V., Slidnevskaya A.S., Kan A., Naryzhnaya N.V., Podoksenov Yu.K. Peptides are cardioprotective drugs of the future. Glucagon-like peptide-1. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):11–18. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-11-18

Введение

Несмотря на достижения современной кардиологии, летальность пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и подъемом сегмента ST может достигать 9,4% [1–6]. Особенно высока смертность у пациентов с микроваскулярной обструкцией и кардиогенным шоком [7, 8]. В последние годы заметного снижения летальности у пациентов с ОИМ не наблюдается. Вполне очевидно, что назрела острая необходимость в разработке новых, более эффективных лекарственных препаратов для терапии ОИМ. Определенный интерес в этом отношении представляет глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1). Этот гормон поступает в кровоток из α -клеток островков Лангерганса и из L-клеток тонкого кишечника [9]. Основная физиологическая функция GLP-1 заключается в регуляции метаболизма глюкозы за счет увеличения секреции инсулина и снижения секреции глюкагона [9]. В крови GLP-1 циркулирует в двух основных формах: GLP-1 (7–36) и GLP-1 (7–37) [10]. Эти пептиды являются селективными агонистами рецептора GLP-1 (GLP1R) [10]. Одним из главных недостатков GLP-1 является его период полужизни (half-life), который составляет менее 2 мин [9], что не позволяет использовать его в качестве лекарственного препарата. В связи с этим необходима разработка его энзимостойчивых аналогов.

За последние 20 лет в литературе появились публикации о том, что GLP-1 и его энзимостойчивые аналоги могут повышать устойчивость сердца к действию ишемии / реперфузии (И/Р) [11–36]. Анализ этих публикаций посвящен данный обзор.

Инфаркт-лимитирующий эффект агонистов GLP1R

В исследованиях, проведенных на крысах, у которых моделировали коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (120 мин), было обнаружено, что внутривенная инфузия GLP-1 со скоростью 4,8 пмоль/кг/мин на протяжении всего периода И/Р уменьшала соотношение зоны инфаркта / области риска (ЗИ/ОР) на 42% по сравнению с контрольной группой [11]. Перфузия изолированного сердца крысы раствором, содержащим GLP-1 в конечной концентрации 3 нмоль/л, в течение 5 мин перед коронароокклюзией способствовала уменьшению соотношения ЗИ/ОР на 45% [11]. При этом использование селективного антагониста GLP1R эксендина (9-39) устраняло кардиопротекторный эффект GLP1 [11]. Следовательно, инфаркт-лимитирующий эффект GLP-1 связан с активацией GLP1 рецепторов, расположенных в сердце.

В другом эксперименте на изолированном сердце крысы селективный агонист GLP1R эксендин-4 вводили в перфузионный раствор в момент начала реперфузии.

Продолжительность перфузии раствором, содержащим эксендин-4, составляла 15 мин и вызывала уменьшение размера инфаркта на 50%. Кроме того, эксендин-4 способствовал более быстрому восстановлению сократительной функции сердца при реперфузии [13].

Селективный пептидный агонист GLP1R лираглутид вводили мышам в течение 7 дней, а после подвергали перманентной коронароокклюзии (без реперфузии) [14]. Препарат увеличивал выживаемость животных с инфарктом миокарда и уменьшал размер инфаркта на 20% через 4 дня после коронароокклюзии [14]. Перфузия изолированного сердца мыши раствором, содержащим лираглутид, перед реперфузией усиливала устойчивость сердца к И/Р. Такой же эффект наблюдался и при использовании лираглутида во время реперфузии [14]. Добавление в перфузионный раствор GLP-1 в конечной концентрации 0,3 нмоль/л во время реперфузии после глобальной ишемии изолированного сердца крысы уменьшало размер инфаркта на 39% [15]. Селективный антагонист GLP1R эксендин (9-39) устранял этот эффект [15]. Представленные данные свидетельствуют о том, что GLP-1 повышает устойчивость сердца к патогенному действию реперфузии за счет активации кардиальных рецепторов GLP-1.

Изолированное сердце мыши подвергали глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (120 мин), а затем перфузировали раствором, содержащим GLP-1 (9-36) амид (0,3 нмоль/л) или энзимоустойчивым пептидным агонистом GLP1R эксендином-4 (3 нмоль/л) [16]. GLP-1 (9-36) амид уменьшал размер инфаркта на 35%, а эксендин-4 на 53%. Оба пептида улучшали сократимость сердца во время реперфузии [16]. В экспериментах на изолированных кардиомиоцитах данные пептиды усиливали толерантность кардиомиоцитов к действию гипоксии / реоксигенации (Г/Р) [16]. Антагонист GLP1R эксендин (9-39) устранял цитопротекторный эффект пептидов [16]. Эти данные говорят о том, что инфаркт-лимитирующий эффект пептидных агонистов GLP1R связан с активацией рецепторов, расположенных на кардиомиоцитах.

Пептидный агонист GLP1 рецепторов GLP-1-Tf вводили кроликам в дозе 10 мг/кг перед ишемией или перед реперфузией [38]. В обоих случаях пептид уменьшал размер инфаркта на 25% [38]. Энзимоустойчивый пептидный агонист GLP1R албиглутид вводили крысам подкожно ежедневно в течение 3 дней до моделирования коронароокклюзии (30 мин) и реперфузии (24 ч) [17]. В дозе 3 мг/кг/день данный пептид уменьшал размер инфаркта на 26% [17]. Дальнейшее увеличение дозы не приводило к усилению инфаркт-лимитирующего эффекта и улучшению сократительной функции сердца [17]. Внутривенная инфузия за 2 мин до восстановления коронарного кровотока GLP-1 (30 пмоль/кг/мин) и в течение всего периода реперфузии вызывала уменьшение размера инфаркта миокарда на 79% [18]. Однако стоит отметить, что данное исследование было проведено на 5 животных. По нашим данным, для объективной оценки размера инфаркта в группе должно быть не менее 8 животных, поэтому столь выраженный инфаркт-лимитирующий эффект GLP-1 мог быть результатом статистической ошибки. Кроме того, исследователи обнаружили, что GLP-1 уменьшал инвазию нейтрофилов в ишемизированный миокард, что также могло способствовать уменьшению реперфузионного повреждения сердца [18].

В экспериментах на изолированном сердце крыс было

показано, что 15-минутная перфузия раствором, содержащим пептидные агонисты GLP1R эксендин-4 или кураглутид (N-Ас-GLP-1(7-34)amide), во время реперфузии уменьшает размер инфаркта на 49 и 64% соответственно [19]. При этом оба пептида улучшали сократимость сердца в период реперфузии. Антагонист GLP1R эксендин (9-39) устранял инфаркт-лимитирующий эффект кураглутида [19]. Следовательно, активация кардиальных GLP-1 рецепторов способна уменьшить реперфузионное повреждение сердца. Внутривенное введение крысам эксендина-4 (5 мкг/кг) за 1 ч до ишемии способствовало уменьшению размера инфаркта на 50% [20]. Антагонист GLP1R эксендин (9-39) устранял кардиопротекторный эффект эксендина-4 [20]. Таким образом, стимуляция GLP1R повышает устойчивость сердца к патогенному действию И/Р.

Коронароокклюзию (45 мин) и реперфузию (120 мин) воспроизводили на изолированном сердце крысы [21]. За 10 мин до начала реперфузии сердце начинали перфузировать раствором, содержащим пептидный агонист GLP1R ликсисенатид (0,3 нмоль/л). Ликсисенатид уменьшал размер инфаркта на 25%, но не влиял на сократимость миокарда. In vivo у крыс моделировали коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию [21]. На следующий день начинали курсовое введение (10 нед.) ликсисенатида (10 мкг/кг/день подкожно). Препарат уменьшал конечное диастолическое давление (КДД) на 57% по сравнению с контрольной группой (И/Р без препаратов). Уровень мозгового натрийуретического пептида (МНП) был снижен на 39% [21]. Следовательно, ликсисенатид частично предотвращал развитие сердечной недостаточности. Однако пептид не влиял на постинфарктный кардиофиброз. Крыс подвергали коронароокклюзии (30 мин) и реперфузии (6 ч) [22]. Эксендин-4 (1 мкг/кг) вводили за 30 мин до ишемии. Пептид уменьшал размер инфаркта на 22,5%. Увеличение дозы до 10 мкг/кг не привело к усилению инфаркт-лимитирующего эффекта [22]. У крыс воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (120 мин) [39]. Эксендин-4 вводили в дозе 10 мкг/кг/день внутривенно в течение 10 дней до МИ. Установлено, что предварительное введение пептида способствовало уменьшению размера инфаркта на 30% [39]. Инъекция эксендина (1 мкг/кг, подкожно) за 1 ч до коронароокклюзии способствовала уменьшению размера инфаркта на 49%. Увеличение дозы пептида (5, 10 мкг/кг) не приводило к усилению инфаркт-лимитирующего эффекта [39]. Мышей подвергали коронароокклюзии (30 мин) и реперфузии [23]. Эксендин вводили подкожно за 60 мин до коронароокклюзии. Пептид в дозе 1 мкг/кг вызывал уменьшение размера инфаркта на 49%. Увеличение дозы до 2,5 и 5 мкг/кг не приводило к усилению инфаркт-лимитирующего эффекта эксендина [23].

Изолированные кардиомиоциты крысы подвергали аноксии (1 ч) и реоксигенации (1 ч) [24]. Эксендин-4 (3 нмоль/л) увеличивал количество выживших кардиомиоцитов. Ингибитор образования кавеол метил-β-циклодекстрин устранял цитопротекторный эффект эксендина-4. Эксендин-4 усиливал экспрессию белка кавеолина-3, участвующего в образовании кавеол [24]. Показано, что GLP1R локализуется совместно с кавеолином-3. У мышей воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (2 ч) [24]. Эксендин-4 вызывал уменьшение размера инфаркта на 40%. Эксендин-4 не влиял на размер инфаркта у мышей с «нокаутом» кавеолина-3

[24]. Важная роль кавеолина-3 и кавеол в кардиопротекторном эффекте агонистов GLP1R была подтверждена Е. Hamaguchi и соавт. [25]. У мышей индуцировали коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (2 ч). Эксендин-4 вводили внутривенно перед ишемией в дозе 3 или 30 нг/кг. Пептид в дозе 30 нг/кг уменьшал размер инфаркта на 44% и не влиял на размер инфаркта в дозе 3 нг/кг. Эксендин-4 не оказывал кардиопротекторного эффекта у мышей с «нокаутом» кавеолина-3 [25]. Следовательно, для нормального функционирования GLP1R необходимо наличие кавеолина-3 и кавеол.

Мышам с перманентной коронароокклюзией инфузировали GLP-1(9-36) со скоростью 25 нмоль/кг/день в течение 4 нед. [28]. Показатели оценивали через 4 нед. после коронароокклюзии. Пептид не влиял на размер инфаркта и гипертрофию сердца и не увеличивал фракцию выброса левого желудочка, то есть не оказывал влияния на постинфарктное ремоделирование. Исследователи сообщают, что GLP-1(9-36) является метаболически неактивным аналогом GLP-1(7-36) [28]. По всей видимости, он не активировал GLP1R и, как следствие, не влиял на ремоделирование сердца. У мышей воспроизводили коронароокклюзию (60 мин) и реперфузию (180 мин) [29]. Агонист GLP1R лираглутид вводили в дозе 10 мкг/кг подкожно в течение 5 дней до И/Р. Лираглутид уменьшал размер инфаркта на 40% и улучшал насосную функцию сердца при возобновлении коронарного кровотока [29]. Лираглутид снижал уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови: интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухолей- α (ФНО- α). Названный агонист GLP1R уменьшал уровень провоспалительных цитокинов в ткани миокарда: ИЛ-6 и моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP-1). Кроме того, пептид снижал экспрессию коллагена-3 в ишемизированном миокарде [29].

У свиней воспроизводили коронароокклюзию (45 мин) и реперфузию (75 или 120 мин) [31]. Лираглутид (4,8 мг/мл) вводили внутривенно со скоростью 6 мл/мин через 15 мин после начала ишемии и на протяжении реперфузии. Посткондиционирование моделировали с помощью 4 сеансов коронароокклюзии (30 с) и реперфузии (30 с) после 45-минутной коронароокклюзии. Исследователи не смогли обнаружить кардиопротекторный эффект лираглутида и посткондиционирования [31]. Видимо, имела место ошибка в технике проведения эксперимента, поскольку феномен посткондиционирования хорошо воспроизводился многими исследователями [39].

Эксендин-4 (10 мкг/кг/день, внутрибрюшинно) вводили крысам с перманентной коронароокклюзией в течение 4 нед. [32]. Антагонист GLP1R эксендин (9-39) (200 мкг/кг/день, внутрибрюшинно) вводили крысам в течение 4 нед. Эксендин-4 уменьшал размер инфаркта, препятствовал гипертрофии сердца и гипертрофии кардиомиоцитов, улучшал насосную функцию миокарда, уменьшал интерстициальный кардиофиброз. Эксендин (9-39) устранял эти положительные эффекты эксендина-4 [32]. Следовательно, хроническая активация GLP1R препятствует неблагоприятному постинфарктному ремоделированию сердца.

У крыс воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (4 ч) [34]. Эксендин-4 (140 нг/кг) вводили внутривенно перед коронароокклюзией или через 10 мин после перевязки коронарной артерии. Эксендин уменьшал размер инфаркта в 12 раз, при этом уровень маркера некроза миокарда креатинкиназы-MB и тропонина I

в сыворотке крови снижался только на 60% [34]. Кроме того, эксендин-4 улучшал насосную функцию сердца во время реперфузии. Эксендин-4 увеличивал уровень АТФ в инфарцированном миокарде, что могло способствовать восстановлению сократительной функции сердца. Таким образом, имеет место существенное расхождение в количественных оценках И/Р повреждения сердца. Возможно, что в морфологической оценке размера инфаркта сыграл свою роль субъективный элемент. Не может не удивлять и небольшая доза эксендин-4 (140 нг/кг). Большинство из вышеперечисленных исследователей применяли эксендин-4 в дозе 1–5 мкг/кг [20, 22, 38].

Исключением является работа Е. Hamaguchi и соавт., в которой обнаружен инфаркт-лимитирующий эффект эксендина в дозе 30 нг/кг [25].

Изолированные сердца крыс подвергали региональной ишемии (30 мин) и реперфузии (30 мин) [35]. За 5 мин до реперфузии сердца начинали перфузировать раствором, содержащим эксендин-4 (100 нмоль/л) или GLP-1(9-36) (100 нмоль/л), и продолжали перфузию в течение 10 мин реперфузии. Эксендин-4 и GLP-1(9-36) улучшали сократимость сердца во время реперфузии. Антагонист GLP1R эксендин (9-39) (100 нмоль/л) устранял инотропный эффект эксендина-4, но не влиял на инотропный эффект GLP-1(9-36). Эксендин-4 и GLP-1(9-36) уменьшали реперфузионный выброс из миокарда креатинкиназы. Антагонист GLP1R эксендин (9-39) устранял кардиопротекторный эффект эксендина-4, но не влиял на кардиопротекторный эффект GLP-1(9-36) [35]. Исследователи заключили, что протекторный эффект эксендина-4 связан с активацией GLP1R, а протекторное действие GLP-1(9-36) не зависит от стимуляции этих рецепторов [35].

У крыс воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию [36]. Агонист GLP1R лираглутид вводили ежедневно в течение 7 дней до И/Р, начиная с дозы 35 мкг/кг/день. Пептид уменьшал размер инфаркта, снижал уровень креатинкиназы-MB в сыворотке крови и улучшал насосную функцию сердца. Кардиопротекторный эффект лираглутида достигал максимума в дозе 140 мкг/кг/день [36]. Н9с2 кардиомиобласты подвергали гипоксии (4 ч) и реоксигенации (4 ч) в присутствии лираглутида (25, 50, 100, 200, 400 нмоль/л) и без него [36]. Лираглутид увеличивал выживаемость клеток и уменьшал выброс из клеток маркера повреждения сарколеммы – лактатдегидрогеназы. Цитопротекторный эффект достигал максимума в концентрации 400 нмоль/л. Представленные данные свидетельствуют о том, что кардиопротекторный эффект лираглутида *in vivo*, по всей видимости, является результатом активации GLP1R кардиомиоцитов.

Таким образом, было убедительно показано, что стимуляция GLP1R перед И/Р ведет к ограничению размера инфаркта и улучшению сократимости сердца во время реперфузии. Активация GLP1R во время реперфузии также способствует уменьшению размера инфаркта и ускоряет постишемическое восстановление сократимости сердца. Кардиопротекторный эффект агонистов GLP1R связан с активацией рецепторов, локализованных в миокарде и кардиомиоцитах. Вместе с тем мы не можем исключить участие экстракардиальных механизмов в кардиопротекторном эффекте агонистов GLP1R. Курсовое введение агонистов GLP1R препятствует формированию неблагоприятного постинфарктного ремоделирования сердца.

Инфаркт-лимитирующий эффект ингибиторов дипептидил-пептидазы-4 (ДПП-4)

Повышения толерантности сердца к действию И/Р можно добиться не только с помощью экзогенных агонистов, но и помощью ингибиторов ДПП-4 [26, 29, 30]. Этот фермент гидролизует GLP-1 (7–36) и GLP-1 (7–37) до биологически неактивных пептидов, поэтому его ингибирование приводит к увеличению уровня эндогенных GLP-1 (7–36) и GLP-1 (7–37) и к усилению действия экзогенных пептидных агонистов GLP1R [9, 10].

Введение в течение 4 дней до И/Р собакам ингибитора ДПП-4 алоглиптина (3 мг/кг/день *per os*) способствовало уменьшению размера инфаркта на 60% и снижало апоптоз кардиомиоцитов [26]. Подкожное введение мышам агониста GLP1R лираглутида (10 мкг/кг) в течение 5 дней до И/Р уменьшало размер инфаркта и улучшало насосную функцию сердца при реперфузии [29]. Ингибитор ДПП-4 линаглиптин вводили крысам в течение 5 дней до коронароокклюзии. Линаглиптин оказывал кардиопротекторные эффекты аналогичные действию лираглутида. Кроме того, линаглиптин усиливал кардиопротекторный эффект пептидного агониста GLP1R лираглутида [29]. Мышам с перманентной коронароокклюзией вводили ингибитор ДПП-4 МК-0626 (1 мг/кг/день) в течение 4 нед. [30]. Препарат увеличивал толерантность к физическим нагрузкам у мышей с инфарктом миокарда, что косвенно свидетельствует об уменьшении постинфарктного ремоделирования сердца [30]. Кроликам в течение 7 дней перед коронароокклюзией (30 мин) и реперфузией (48 ч) вводили алоглиптин (2 или 20 мг/кг/день *per os*) [33]. Алоглиптин дозозависимо уменьшал размер инфаркта и увеличивал уровень GLP-1 в плазме крови [33]. Ингибитор NO-синтазы (NOS) полностью устранял инфаркт-лимитирующий эффект алоглиптина. Эксендин (9-39) достоверно уменьшал, но не устранял инфаркт-лимитирующий эффект алоглиптина [33].

Представленные данные свидетельствуют о том, что предварительное применение ингибиторов ДПП-4 повышает толерантность сердца к И/Р. Этот эффект зависит от активации NOS и частично от увеличения уровня эндогенного GLP-1 и стимуляции GLP1R.

Сигнальный механизм инфаркт-лимитирующего эффекта агонистов GLP1R

Известно, что инфаркт-лимитирующий эффект ишемического пре- и посткондиционирования связан с активацией (фосфорилированием) следующих ферментов, обеспечивающих толерантность сердца к И/Р: киназа 1/2, регулируемая внеклеточными сигналами (ERK1/2), фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), протеинкиназа В (PKB), гемоксигеназа-1, цГМФ-зависимая протеинкиназа G (PKG), АМФ-активируемая киназа (AMPK) [39]. В кардиопротекторном эффекте кондиционирования принимают участие NO-синтаза, цГМФ, сиртуины – регуляторные белки [40]. Ишемическое пре- и посткондиционирование вызывает фосфорилирование (инактивацию) киназы-3β-гликоген-синтазы (GSK-3β), которая играет негативную роль в регуляции устойчивости сердца к И/Р [39].

А.К. Bose и соавт. установили, что инфаркт-лимитирующий эффект GLP-1 *in vitro* связан с активацией PI3K, ERK1/2 и протеинкиназы А (PKA) [11]. Блокада киназы mTOR также устраняла кардиопротекторный эффект GLP1 *in vitro* [12]. М.Н. Noyan-Ashraf и соавт. обнаружили, что курсовое введение мышам агониста GLP1R лираглу-

тида вызывает фосфорилирование (активацию) ПКВ и гемоксигеназы-1 [14]. Одновременно отмечается инактивация GSK-3β и усиление экспрессии транскрипционного фактора Nrf-2, который усиливает толерантность сердца к окислительному стрессу [14]. В исследованиях, выполненных на изолированных кардиомиоцитах, подвергнутых Г/Р, было продемонстрировано, что GLP-1(9-36) амид и эксендин-4 увеличивают выживаемость клеток [16]. Оба пептида увеличивали уровень цАМФ в кардиомиоцитах и индуцировали фосфорилирование (активацию) ПКВ, ERK1/2 и транскрипционного фактора CREB [16]. Ингибиторы ПКВ и ERK1/2 устраняли цитопротекторный эффект пептидных агонистов GLP1R [16].

Сообщают, что LY294002, ингибитор PI3K, устранял инфаркт-лимитирующий эффект эксендина-4 [38]. Есть данные о том, что эксендин ингибирует ферроптоз в ишемизированном миокарде [38]. Ингибитор фосфодиэстеразы-3 цилостазол, который ингибирует гидролиз цАМФ и увеличивает уровень этого внутриклеточного мессенджера в тканях, достоверно усиливал инфаркт-лимитирующий эффект эксендина [23]. Ингибитор цАМФ-зависимой протеинкиназы А (PKA) H-89 полностью устранял инфаркт-лимитирующий эффект эксендина. Эксендин увеличивал уровень цАМФ и активность PKA в ишемизированном миокарде [23]. Эти данные говорят о том, что цАМФ и PKA участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте эксендина.

Совместное применение эксендина и цилостазола приводило к фосфорилированию CREB, ПКВ и ERK1/2 [23], что тоже могло иметь прямое отношение к кардиопротекторному эффекту эксендина. Продemonстрировано, что эксендин-4 не влияет на размер инфаркта у мышей с «нокаутом» гена, кодирующего ПКВ, и с «нокаутом» гена, кодирующего митоген-активируемую протеинкиназу (MAP) [27]. Следовательно, киназы ПКВ и MAP участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте агонистов GLP1R. Сообщают, что лираглутид снижал продукцию активных форм кислорода (АФК) в инфарцированном миокарде мышей и уменьшал экспрессию НАДФН-оксидазы, которая генерирует супероксидные радикалы [29]. Этот эффект может иметь прямое отношение к инфаркт-лимитирующему действию лираглутида.

Установлено, что хроническая стимуляция GLP1R с помощью курсового введения эксендина-4 препятствует неблагоприятному постинфарктному ремоделированию сердца у крыс с перманентной коронароокклюзией [32]. Показано, что эксендин-4 усиливал экспрессию GLP1R и GLP-1 в инфарцированном миокарде. Пептид увеличивал уровень цГМФ в миокарде в 2,5 раза, усиливал экспрессию PKG, эндотелиальной NOS (eNOS), стимулировал фосфорилирование eNOS [32]. Кроме того, авторы получили данные, что эксендин-4 улучшает транспорт Ca²⁺ на уровне саркоплазматического ретикула кардиомиоцитов, препятствуя тем самым кальциевой перегрузке клеток. Антагонист GLP1R эксендин (9-39) устранял эти позитивные эффекты эксендина-4. Исследователи полагают, что благоприятное влияние эксендина-4 на постинфарктное ремоделирование сердца связано с активацией сигнального пути: GLP1R/eNOS/цГМФ/PKG [32].

Показано, что эксендин-4 (140 нг/кг) усиливал экспрессию регуляторного белка сиртуина-1 и стимулировал фосфорилирование (активацию) AMPK [34]. Ингибитор экспрессии регуляторного белка сиртуина EX527 (75 мг/кг) устранял инфаркт-лимитирующий эффект эксенди-

на-4 и супрессировал эксендин-индуцированную экспрессию сиртуина-1 и фосфорилирование AMPK [34]. Следовательно, агонист GLP1R эксендин-4 может оказывать инфаркт-лимитирующий эффект за счет усиления экспрессии сиртуина-1 и активации AMPK.

И/Р сердца вызывала изменения в ткани миокарда, характерные для ферроптоза, а именно увеличивала уровень малонового диальдегида (МДА) и окисленного глутатиона (GSSG), снижала уровень восстановленного глутатиона (GSH), стимулировала продукцию АФК [34]. Эксендин-4 (140 нг/кг) снижал уровень МДА и GSSG, ингибировал продукцию АФК, повышал уровень GSH, то есть ингибировал ферроптоз [34]. Ферроптоз является одной из регулируемых форм гибели клетки [40], поэтому его ингибирование могло иметь прямое отношение к кардиопротекторному эффекту эксендина-4. Эксендин-4 (140 нг/кг) усиливал экспрессию антиапоптотического белка Bcl-2 и снижал экспрессию проапоптотического белка Bax, снижал уровень активированной каспазы-9 и активированной каспазы-3 в ишемизированном миокарде [40]. Возможно, что эксендин-4 может оказывать антиапоптотический эффект, что тоже способствует повышению устойчивости сердца к И/Р. Пептидный агонист GLP1R лираглутид усиливал экспрессию GLP1R и вызывал активацию Akt и PI3K в ишемизированном миокарде крыс [36].

Представленные данные свидетельствуют о том, что в кардиопротекторном эффекте агонистов GLP1R принимают участие следующие киназы: AMPK, PI3K, ERK1/2, PKA, mTOR, GSK-3 β (инактивируется), PKG, MKK3. В инфаркт-лимитирующем эффекте агонистов GLP1R, помимо киназ, принимают участие такие ферменты, как гемоксигеназа-1, eNOS. Есть данные о том, что в кардиопротекции важную роль играют транскрипционные факторы CREB и Nrf-2. Стимуляция GLP1R приводит к ингибированию ферроптоза, что может иметь прямое отношение к повышению толерантности сердца к И/Р.

Нерешенные вопросы

Известно, что гипотетическими конечными эффекторами пре- и посткондиционирования являются АТФ-чувствительные K⁺-каналы (КАТФ-каналы) и пора переменной митохондриальной проницаемости (MPT пора) [39, 41]. С активацией КАТФ-каналов связывают кардиопротекторный эффект опиоидов, аденозина, брадикинина [41]. Можно было предположить, что GLP-1 также способен активировать КАТФ-каналы. Однако было продемонстрировано, что GLP-1 (7-36), наоборот, ингибирует КАТФ-каналы в β -клетках островков Лангерганса, что приводит к увеличению секреции инсулина [42]. Вместе с тем следует отметить, что КАТФ-каналы кардиомиоцитов и β -клеток отличаются по молекулярной структуре [43]. Возможно, что по этой причине GLP-1 ингибирует КАТФ-каналы в β -клетках, но активирует КАТФ-каналы в кардиомиоцитах. Кроме того, внутриклеточные сигнальные механизмы, сопряженные с GLP1R, в этих клетках могут существенно различаться. Значение MPT поры в кардиопротекторном эффекте GLP-1 на данный момент не исследовано. Вопрос о том, участвуют ли GLP-1 в кардиопротекторном эффекте дистантного посткондиционирования или адаптации к гипоксии, еще ждет своего изучения.

Заключение

Представленные данные убедительно демонстрируют, что активация GLP1R способствует повышению толерантности сердца к И/Р. Агонисты GLP1R оказывают кардиопротекторный эффект, когда их применяют как перед ишемией, так и при реперфузии. Последний факт говорит о целесообразности проведения клинических испытаний агонистов GLP1R у пациентов с ОИМ и чрескожным коронарным вмешательством, когда имеет место реперфузионное повреждение сердца. Агонисты GLP1R не только уменьшают размер инфаркта, но и способствуют восстановлению сократительной функции сердца во время реперфузии. Агонисты GLP1R препятствуют формированию неблагоприятного постинфарктного ремоделирования сердца, что также говорит о целесообразности проведения клинических испытаний этих препаратов у пациентов, перенесших ОИМ. Использование ингибиторов ДПП-4 является альтернативным подходом к повышению устойчивости сердца к И/Р. Показано, что в кардиопротекторном эффекте агонистов GLP1R участвуют белок сиртуин-1, киназы (AMPK, PI3K, ERK1/2, PKA, mTOR, GSK-3 β , PKG, MAP) и ряд других ферментов (гемоксигеназа-1, eNOS). В инфаркт-лимитирующем эффекте агонистов GLP1R принимают участие транскрипционные факторы Nrf-2 и CREB. Стимуляция GLP1R приводит к ингибированию ферроптоза, что также может иметь прямое отношение к повышению устойчивости сердца к И/Р. Конечный эффектор кардиопротекторного действия стимуляции GLP1R остается неизвестен.

Литература / References

1. Мотова А.В., Каретникова В.Н., Осокина А.В., Поликутина О.М., Барбараш О.Л. Инфаркт миокарда 2-го типа: особенности диагностики в реальной клинической практике. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3):75–82. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-75-82>.
2. Motova A.V., Karetnikova V.N., Osokina A.V., Polikutina O.M., Barbarash O.L. Type 2 myocardial infarction: Diagnostic features in real clinical practice. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):75–82. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-75-82>.
3. Currey E.M., Falconer N., Isoardi K.Z., Barras M. Impact of pharmacists during in-hospital resuscitation or medical emergency response events: A systematic review. *Am. J. Emerg. Med.* 2024;75:98–110. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2023.10.020>.
4. 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(1):102049. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102049>.
5. Nanavaty D., Sinha R., Kaul D., Sanghvi A., Kumar V., Vachhani B. et al. Impact of COVID-19 on acute myocardial infarction: A national inpatient sample analysis. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(1):102030. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102030>.
6. Hti Lar Seng N.S., Zeratsion G., Pena Zapata O.Y., Tufail M.U., Jim B. Utility of cardiac troponins in patients with chronic kidney disease. *Cardiol. Rev.* 2024;32(1):62–70. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000461>.
7. Luo Q., Sun W., Li Z., Sun J., Xiao Y., Zhang J. et al. Biomaterials-mediated targeted therapeutics of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biomaterials*. 2023;303:122368. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2023.122368>.
8. Вышлов Е.В., Алексеева Я.В., Усов В.Ю., Мочула О.В., Рябов В.В. Синдром микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: распространенность и связь с клиническими характеристиками. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(1):36–46. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-36-46>.
9. Vyshlov E.V., Alexeeva Ya.A., Usov V.Yu., Mochula O.V., Ryabov V.V.

- Phenomena of microvascular myocardial injury in patients with primary ST-segment elevation myocardial infarction: Prevalence and association with clinical characteristics. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(1):36–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-36-46>.
8. Li M., Hu L., Li L. Research progress of intra-aortic balloon counterpulsation in the treatment of acute myocardial infarction with cardiogenic shock: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(49):e36500. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036500>.
9. Sandoval D.A., D'Alessio D.A. Physiology of proglucagon peptides: Role of glucagon and GLP-1 in health and disease. *Physiol. Rev.* 2015;95(2):513–548. <https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2014>.
10. Ussher J.R., Drucker D.J. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat. Rev. Cardiol.* 2023;20(7):463–474. DOI: 10.1038/s41569-023-00849-3.
11. Bose A.K., Mocanu M.M., Carr R.D., Brand C.L., Yellon D.M. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes*. 2005;54(1):146–151. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.1.146>.
12. Bose A.K., Mocanu M.M., Carr R.D., Yellon D.M. Myocardial Ischemia-reperfusion Injury is attenuated by intact glucagon like peptide-1 (GLP-1) in the in vitro rat heart and may involve the p70s6K Pathway. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2007;21(4):253–256. <https://doi.org/10.1007/s10557-007-6030-6>.
13. Sonne D.P., Engstrom T., Treiman M. Protective effects of GLP-1 analogues exendin-4 and GLP-1(9–36) amide against ischemia–reperfusion injury in rat heart. *Regul. Pept.* 2008;146(1–3):243–249. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2007.10.001>.
14. Noyan-Ashraf M.H., Momen M.A., Ban K., Sadi A.-M., Zhou Y.-Q., Riazi A.M. et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes*. 2009;58(4):975–983. <https://doi.org/10.2337/db08-1193>.
15. Ossum A., van Deurs U., Engstrom T., Jensen J.S., Treiman M. The cardioprotective and inotropic components of the postconditioning effects of GLP-1 and GLP-1(9–36)a in an isolated rat heart. *Pharmacol. Res.* 2009;60(5):411–417. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2009.06.004>.
16. Ban K., Kim K.-H., Cho C.-K., Sauv   M., Diamandis E.P., Backx P.H. et al. Glucagon-like peptide (GLP)-1(9–36)amide-mediated cytoprotection is blocked by exendin(9–39) yet does not require the known GLP-1 receptor. *Endocrinology*. 2010;151(4):1520–1531. <https://doi.org/10.1210/en.2009-1197>.
17. Bao W., Aravindhan K., Alsaid H., Chendrimada T., Szapacs M., Citerone D.R. et al. Albiglutide, a long lasting glucagon-like peptide-1 analog, protects the rat heart against ischemia/reperfusion injury: Evidence for improving cardiac metabolic efficiency. *PLoS One*. 2011;6(8):e23570. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023570>.
18. Dokken B.B., La Bonte L.R., Davis-Gorman G., Teachey M.K., Seaver N., McDonagh P.F. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), immediately prior to reperfusion, decreases neutrophil activation and reduces myocardial infarct size in rodents. *Horm. Metab. Res.* 2011;43(5):300–305. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1271777>.
19. Salling H.K., D  hler K.D., Engstrom T., Treiman M. Postconditioning with curaglutide, a novel GLP-1 analog, protects against heart ischemia-reperfusion injury in an isolated rat heart. *Regul. Pept.* 2012;178(1–3):51–55. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2012.06.007>.
20. Hu G., Zhang Y., Jiang H., Hu X. Exendin-4 attenuates myocardial ischemia and reperfusion injury by inhibiting high mobility group box 1 protein expression. *Cardiol. J.* 2013;20(6):600–604. <https://doi.org/10.5603/CJ.2013.0159>.
21. Wohlfart P., Linz W., H  bschle T., Linz D., Huber J., Hess S. et al. Cardioprotective effects of lixisenatide in rat myocardial ischemia-reperfusion injury studies. *J. Transl. Med.* 2013;11:84. DOI: 10.1186/1479-5876-11-84.
22. Bao W., Holt L.J., Prince R.D., Jones G.X., Aravindhan K., Szapacs M. et al. Novel fusion of GLP-1 with a domain antibody to serum albumin prolongs protection against myocardial ischemia/reperfusion injury in the rat. *Cardiovasc. Diabetol.* 2013;12(1):148. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-148>.
23. Ye Y., Qian J., Castillo A.C., Ling S., Ye H., Perez-Polo J.R. et al. Phosphodiesterase-3 inhibition augments the myocardial infarct size-limiting effects of exenatide in mice with type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013;304(1):H131–H141. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00609.2012>.
24. Tsutsumi Y.M., Tsutsumi R., Hamaguchi E., Sakai Y., Kasai A., Ishikawa Y. et al. Exendin-4 ameliorates cardiac ischemia/reperfusion injury via caveolae and caveolins-3. *Cardiovasc. Diabetol.* 2014;13(1):132. <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0132-9>.
25. Hamaguchi E., Tanaka K., Tsutsumi R., Sakai Y., Fukuta K., Kasai A. et al. Exendin-4, glucagon-like peptide-1 receptor agonist, enhances isoflurane-induced preconditioning against myocardial infarction via caveolin-3 expression. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015;19(7):1285–1290. URL: <https://www.europeanreview.org/article/8590> (13.05.2024).
26. Ihara M., Asanuma H., Yamazaki S., Kato H., Asano Y., Shinozaki Y. et al. An interaction between glucagon-like peptide-1 and adenosine contributes to cardioprotection of a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor from myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015;308(10):H1287–H1297. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00835.2014>.
27. Du J., Zhang L., Wang Z., Yano N., Zhao Y.T., Wei L. et al. Exendin-4 induces myocardial protection through MKK3 and Akt-1 in infarcted hearts. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2016;310(4):C270–C283. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00194.2015>.
28. Robinson E., Tate M., Lockhart S., McPeake C., O'Neill K.M., Edgar K.S. et al. Metabolically-inactive glucagon-like peptide-1(9–36)amide confers selective protective actions against post-myocardial infarction remodeling. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016;15(1):65. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0386-5>.
29. Wang X., Ding Z., Yang F., Dai Y., Chen P., Theus S. et al. Modulation of myocardial injury and collagen deposition following ischemia–reperfusion by linagliptin and liraglutide, and both together. *Clin. Sci.* 2016;130(15):1353–1362. <https://doi.org/10.1042/CS20160061>.
30. Takada S., Masaki Y., Kinugawa S., Matsumoto J., Furihata T., Mizushima W. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor improved exercise capacity and mitochondrial biogenesis in mice with heart failure via activation of glucagon-like peptide-1 receptor signalling. *Cardiovasc. Res.* 2016;111(4):338–347. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw182>.
31. Ekstr  m K., Dalsgaard M., Iversen K., Pedersen-Bjergaard U., Vejls  rup N., Diemar S.S. et al. Effects of liraglutide and ischemic post-conditioning on myocardial salvage after I/R injury in pigs. *Scand. Cardiovasc. J.* 2017;51(1):8–14. <https://doi.org/10.1080/14017431.2016.1197417>.
32. Chen J., Wang D., Wang F., Shi S., Chen Y., Yang B. et al. Exendin-4 inhibits structural remodeling and improves Ca²⁺ homeostasis in rats with heart failure via the GLP-1 receptor through the eNOS/cGMP/ PKG pathway. *Peptides*. 2017;90:69–77. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.02.008>.
33. Baba S., Iwasa M., Higashi K., Minatoguchi S., Yamada Y., Kanamori H. et al. Antidiabetic drugalogliptin protects the heart against ischemia-reperfusion injury through GLP-1 receptor-dependent and receptor-independent pathways involving nitric oxide production in rabbits. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2017;70(6):382–389. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000531>.
34. Eid R.A., Bin-Meferij M.M., El-kott A.F., Eleawa S.M., Zaki M.S.A., Al-Shraim M. et al. Exendin-4 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by upregulation of SIRT1 and SIRT3 and activation of AMPK. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2021;14(4):619–635. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-09984-5>.
35. Ismaeil A., Babiker F., Al-Sabah S. Discrepancy between the actions of glucagon-like peptide-1 receptor ligands in the protection of the heart against ischemia reperfusion injury. *Pharmaceuticals*. 2022;15(6):720. <https://doi.org/10.3390/ph15060720>.
36. Zhou G., Wu H., Yang J., Ye M., Liu D., Li Y. et al. Liraglutide attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through the inhibition of necroptosis by activating GLP-1R/PI3K/Akt pathway. *Cardiovasc. Toxicol.* 2023;23(3–4):161–175. <https://doi.org/10.1007/s12012-023-09789-3>.
37. Matsubara M., Kanemoto S., Leshnower B.G., Albane E.F., Hinmon R., Plappert T. et al. Single dose GLP-1-Tf ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury. *J. Surg. Res.* 2011;165(1):38–45. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2009.03.016>.
38. Chang G., Zhang D., Yu H., Zhang P., Wang Y., Zheng A. et al. Cardioprotective effects of exenatide against oxidative stress-induced injury. *Int. J. Mol. Med.* 2013;32(5):1011–1020. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2013.1475>.
39. de Miranda D.C., de Oliveira Faria G., Hermidorff M.M., dos Santos Silva F.C., de Assis L.V.M., Isoldi M.C. Pre- and post-conditioning of the heart: An overview of cardioprotective signaling pathways. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2021;19(5):499–524. <https://doi.org/10.2174/157016119666201120160619>.
40. Fang X., Ardehali H., Min J., Wang F. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2023;20(1):7–23. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00735-4>.
41. Yellon D.M., Downey J.M. Preconditioning the myocardium: From cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol. Rev.* 2003;83(4):1113–1151. <https://doi.org/10.1152/physrev.00009.2003>.
42. Ding W.G., Kitasato H., Matsuura H. Involvement of calmodulin in glucagon-like peptide-1 receptor signaling. *Cardiovasc. Res.* 2003;59(2):281–291. [https://doi.org/10.1016/S0008-2642\(02\)00009-9](https://doi.org/10.1016/S0008-2642(02)00009-9).

gon-like peptide 1(7-36) amide-induced inhibition of the ATP-sensitive K⁺ channel in mouse pancreatic β -Cells. *Exp. Physiol.* 2001;86(3):331–339. <https://doi.org/10.1113/eph8602173>.

43. Maslov L.N., Popov S.V., Naryzhnaya N.V., Mukhomedzyanov A.V.,

Kurbatov B.K., Derkachev I.A. et al. KATP channels are regulators of programmed cell death and targets for the creation of novel drugs against ischemia/reperfusion cardiac injury. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2023;37(6):1020–1049. <https://doi.org/10.1111/fcp.12924>.

Информация о вкладе авторов

Попов С.В., Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В. – разработка концепции и дизайна публикации, сбор, анализ, систематизация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания. Бощенко А.А., Журавлева О.А. – анализ и интерпретация данных. Маслов Л.Н. – поиск литературы, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации. Мухомедзянов А.В., Подоксенов Ю.К., Кан А., Слидневская А.С. – проверка критически важного интеллектуального содержания, оформление и отправка рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Попов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: press@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1607-1482>.

Бощенко Алла Александровна, д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: bosh@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>.

Маслов Леонид Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6020-1598>.

Журавлева Ольга Александровна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: zhuravlevao@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0106-6813>.

Мухомедзянов Александр Валерьевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: sasha_m91@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

Слидневская Алиса Сергеевна, старший лаборант, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: alisaslidnevskaa@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0004-2215-5414>.

Кан Артур, старший лаборант, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: kan989817@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-6418-1643>.

Нарыжная Наталья Владимировна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: natalynar@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2264-1928>.

Подоксёнов Юрий Кириллович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: uk@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.

Поступила 25.11.2023;
рецензия получена 18.03.2024;
принята к публикации 30.07.2025.

Information on author contributions

Popov S.V., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V. – development of manuscript concept and design, data collection, analysis and systematization, substantiation of the manuscript and verification of critical intellectual content. Boshchenko A.A., Zhuravleva O.A. – data analysis and interpretation. Maslov L.N. – literature search, data analysis and interpretation, final approval of the manuscript for publication. Mukhomedzyanov A.V., Podoksenov Yu.K. Kan A., Slidnevskaya A.S. – review of critical intellectual content, manuscript drafting, preparation and submission of the manuscript.

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

Information about the authors

Sergey V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: press@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1607-1482>.

Alla A. Boshchenko, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: bosh@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>.

Leonid N. Maslov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6020-1598>.

Olga A. Zhuravleva, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Atherosclerosis and Chronic Ischemic Heart Disease, Cardiology Research Institute, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: zhuravlevao@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0106-6813>.

Alexander V. Mukhomedzyanov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: sasha_m91@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

Alisa S. Slidnevskaya, Senior Laboratory Assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: alisaslidnevskaa@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0004-2215-5414>.

Arthur Kan, Senior Laboratory Assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: kan989817@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-6418-1643>.

Natalia V. Naryzhnaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: natalynar@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2264-1928>.

Yuri K. Podoksenov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute of Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: uk@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.

Received 25.11.2023;
review received 18.03.2024;
accepted for publication 30.07.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-19-27>
УДК 616.127-007-07(048.8)

Медиаторы и сигнальные пути развития миокардиального фиброза

Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Новгородцева Т.П., Гвозденко Т.А.

Владивостокский филиал «Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания» –
Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения (ДНЦ ФПД, Владивосток),
690105, Российская Федерация, Владивосток, ул. Русская, 73г

Аннотация

Миокардиальный фиброз тесно связан с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), характеризующимися повышенными показателями смертности в мире. В основе развития миокардиального фиброза лежит дифференцировка фибробластов в миофибробласты, в избытке синтезирующие компоненты внеклеточного матрикса. Ключевым регулятором дифференцировки фибробластов в миофибробласты является трансформирующий фактор роста бета. В последние годы пристальное внимание в патогенезе фиброза отводится и другим факторам роста, в частности нейротрофинам. Недавно обнаружено, что фибробласты экспрессируют нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), а его рецепторы вовлечены в патогенез развития фиброза различных органов и тканей. Роль BDNF и его рецепторов в патогенезе миокардиального фиброза только начинает изучаться. Представленный обзор обобщает информацию, имеющуюся в научной литературе (с 2019 по 2023 гг.), посвященную патофизиологическим и патогенетическим механизмам взаимосвязи BDNF с фиброзом сердца. Согласно проанализированным данным, механизмы действия BDNF в сердечно-сосудистой системе и патогенез фиброза сердца имеют общие точки пересечения, что делает нейротрофин многообещающей терапевтической целью при фиброзе сердца. Дальнейшее исследование этих аспектов позволит использовать разнонаправленные эффекты BDNF для разработки технологий профилактики фиброза сердца.

Ключевые слова:	нейротрофический фактор головного мозга; фиброз; миокард; передача сигнала; внеклеточный матрикс.
Финансирование:	исследование проведено за счет бюджетных средств.
Для цитирования:	Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Новгородцева Т.П., Гвозденко Т.А. Медиаторы и сигнальные пути развития миокардиального фиброза (обзор). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):19–27. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-19-27

Mediators and signaling pathways in myocardial fibrosis

Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V., Novgorodtseva T.P., Gvozdenko T.A.

Vladivostok branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration" – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation, 73-g, Russkaya str., Vladivostok, 690105, Russian Federation

Abstract

Myocardial fibrosis is closely associated with severe cardiovascular diseases, characterized by increased mortality rates worldwide. The development of myocardial fibrosis is based on the differentiation of fibroblasts into myofibroblasts, which synthesize components of the extracellular matrix in excess. A key regulator of fibroblast differentiation into myofibroblasts is transforming growth factor-beta. In recent years, close attention in the pathogenesis of fibrosis has been given to other growth factors – neurotrophins. It was recently discovered that fibroblasts express brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and its receptors are involved in the pathogenesis of fibrosis of various organs and tissues. The role of BDNF and its receptors in the pathogenesis of myocardial fibrosis is just beginning to be studied. This review summarizes the information available in the literature (2019–2023) on the pathophysiological and pathogenetic mechanisms of the relationship between BDNF and cardiac fibrosis. Data presented in the literature showed that the mechanisms of action of BDNF in the cardiovascular system and the pathogenesis of cardiac fibrosis have common points of intersection, which makes this neurotrophin a promising therapeutic target for cardiac fibrosis. Further investigation of these aspects will allow the use of various external effects of BDNF to develop technology for the prevention of cardiac fibrosis.

Keywords:	brain-derived neurotrophic factor; fibrosis; myocardium; signal transduction; extracellular matrix.
Funding:	the study was carried out with budget funds.
For citation:	Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V., Novgorodtseva T.P., Gvozdenko T.A. Mediators and signaling pathways in myocardial fibrosis (review). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):19–27. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-19-27

Введение

На протяжении последних лет сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются на лидирующих позициях среди причин общей смертности в мире, ежегодно унося 18 млн человеческих жизней [1, 2]. Несмотря на гетерогенность этиологических причин, прогрессирование подавляющего большинства ССЗ (инфаркт миокарда (ИМ), сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, миокардит, гипертрофия сердца и дилатационная кардиомиопатия) сопровождается развитием миокардиального фиброза [3, 4]. Известно, что органная недостаточность, возникающая в результате развития фиброза, является основной причиной инвалидности и смерти в мире [1]. Терапия фиброза крайне ограничена [5].

Однако, если ранее предполагалась необратимость фиброза, то новые данные указывают на обратное [6]. Поэтому выявление фиброза на ранних этапах развития может оказать существенное влияние на дальнейшую тактику его ведения и лечения, снижая смертность.

Миокардиальный фиброз развивается как результат избыточного синтеза миофибробластами компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген и фибронектин [1]. Ключевым регулятором дифференцировки фибробластов в миофибробласты является трансформирующий фактор роста бета (от англ. transforming growth factor beta, TGF-β) [6–18]. TGF-β в настоящее время рассматривается в качестве одной из основных терапевтиче-

ских мишеней фиброза [8, 19–21]. В то же время недавние экспериментальные данные указывают на развитие сердечно-сосудистых осложнений при ингибировании TGF-β сигнального пути, что подчеркивает актуальность не только изучения новых терапевтических подходов [22, 23], но и поиск медиаторов, вовлеченных в патогенез фиброза.

Перспективной, но практически не изученной мишенью терапии фиброза является нейротрофический фактор головного мозга (от англ. brain-derived neurotrophic factor, BDNF), принадлежащий к семейству факторов роста – нейротрофинам и действующий через ряд рецепторов, в том числе активирующих сигнальные пути, вовлеченные в патогенез фиброза [20, 24].

В настоящем обзоре обобщена имеющаяся в литературе информация за последние 4 года (2019–2023 гг.), отражающая прогресс в понимании патогенетических механизмов, связывающих BDNF с развитием фиброза сердца. В качестве источника данных в этом исследовании была выбрана база данных PubMed. Мы выбрали "brain-derived neurotrophic factor, fibrosis, myocardium, signal transduction, extracellular matrix" в качестве стратегии поиска (табл. 1).

В доступной литературе встречается достаточное количество обзорных статей, посвященных изменениям уровня BDNF при ССЗ, а также роли данного нейротрофина в патогенезе фиброза легких, печени желчного пузыря, почек и кожи [20, 25–29], однако патофизиологиче-

Таблица 1. Количество литературных источников по теме исследования (2019–2023 гг.)

Table 1. Number of literary sources on the research topic (2019–2023)

Ключевые слова	Количество литературных источников
'fibrosis' AND myocardium	16 087
'fibrosis' AND myocardium AND extracellular matrix AND signal transduction	305
BDNF	9 364
'BDNF' AND myocardium	83
'BDNF' AND fibrosis	39
'BDNF' AND fibrosis AND myocardium	9

ские и патогенетические механизмы взаимосвязи BDNF с фиброзом сердца освещены недостаточно [24, 30]. Кроме того, представленные данные достаточно противоречивы, хотя механизмы действия BDNF в сердечно-сосудистой системе и патогенез фиброза сердца имеют общие точки пересечения, что делает указанный нейротрофин многообещающей терапевтической целью при фиброзе сердца.

1. Фиброз сердца

Накопление компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген и фибронектин, является необходимым этапом восстановления органов после повреждения, однако их чрезмерное накопление результируется в развитии фиброза [6, 31].

Патологический фиброз миокарда является дезадаптивной реакцией восстановления миокарда, сопровождающейся избыточным отложением коллагена в миокарде за счет преобладания процессов его синтеза над распадом (соотношение коллагена I/III) и ведущей к структурным изменениям сердца и систолической и диастолической дисфункции [1].

Миокардиальный фиброз подразделяется на заместительный (локальный, очаговый) и диффузный (реактивный) фиброз [32]. Заместительный фиброз характеризуется замещением погибших кардиомиоцитов рубцовой тканью с целью предотвращения разрыва стенки желудочка после перенесенного острого ИМ, при этом сократительная способность миокарда не может быть восстановлена [3]. Диффузный фиброз развивается в интерстициальном или периваскулярном пространстве как ответ на повышенное внутрижелудочковое давление и не сопровождается выраженной потерей функции клеток [3]. Однако данный процесс увеличивает жесткость стенки желудочка и влияет на сократительную функцию сердца, что вызывает аритмию и может привести к внезапной сердечной смерти. Данный тип фиброза наблюдается при гипертонической болезни, гипертрофической кардиомиопатии, а также при аортальном стенозе [33].

Основными типами клеток, вовлеченными в патогенез фиброза сердца, являются фибробласты, миофибробласты, кардиомиоциты, эндотелиальные клетки сердца, моноциты, нейтрофилы и Т-клетки [3, 31, 34].

Во время ремоделирования сердца активируются Т-лимфоциты, В-лимфоциты и макрофаги, влияющие на избыточную продукцию коллагена фибробластами и развитие миокардиального фиброза [34]. Макрофаги рассматриваются как важное звено патогенеза миокардиального фиброза, так как секретируют про- или антифибротические медиаторы, которые модулируют активность кардиальных фибробластов и отложение внеклеточного матрикса [35].

В обзоре M.D. Tallquist наиболее полно описаны современные подходы к идентификации и классификации сердечных фибробластов [36]. Фибробласты секретируют факторы роста, цитокины и хемокины, необходимые для клеточного гомеостаза, а также регулируют синтез и деградацию коллагена [13]. Пролиферация фибробластов запускается биологически активными веществами, образующимися при активации иммунной системы вследствие окислительного стресса (инфекции, воспаление), а также коронарогенной ишемии и перегрузки давлением при артериальной гипертензии [37]. При повреждении ткани фибробласты способны дифференцироваться в миофибробласты, адипоцитоподобные клетки, хондроциты и остеобласты [36, 38]. Дифференцироваться в миофибробласты также способны мезенхимальные стволовые клетки, эпителиоциты, перициты и лейкоциты [39]. Превращение фибробластов в миофибробласты нарушает баланс внеклеточного матрикса в сердце и играет решающую роль в развитии фиброза сердца [13, 40].

Таким образом, фиброз сердца характеризуется избыточным отложением белков внеклеточного матрикса и дифференцировкой фибробластов в миофибробласты. Данные процессы запускаются множественными медиаторами, которые будут кратко суммированы ниже.

2. Основные медиаторы и сигнальные пути, вовлеченные в патогенез миокардиального фиброза

В патогенез фиброза вовлечены различные системы: окислительно-восстановительного гомеостаза, иммунная, ренин-ангиотензиновая системы, адренергических рецепторов и ряд других, таких как механочувствительные интегрины и ионные каналы [3, 6]. Соответственно, активацию фибробластов вызывает огромное число медиаторов: хемокины, провоспалительные цитокины и факторы роста (рис. 1).

В последние годы пристальное внимание в патогенезе фиброза отводится факторам роста, а также входящим в данное семейство нейротрофинам и биомолекулам, идентифицированным как нейротрофические факторы: TGF- β , фактор роста эндотелия сосудов (от англ. vascular endothelial growth factor, VEGF), фактор роста фибробластов 21 и 23 (от англ. fibroblast growth factor, FGF 23, FGF 21), тромбоцитарный фактор роста (от англ. platelet-derived growth factor, PDGF), эпидермальный фактор роста (от англ. the epidermal growth factor, EGF), а также BDNF [8, 9, 13, 41].

Кроме того, в литературе обсуждаются фактор некроза опухоли- α (от англ. tumor necrosis factor alpha, TNF- α), фактор роста соединительной ткани (от англ. connective tissue growth factor, CTGF), ядерный фактор эритроидного происхождения 2 (от англ. nuclear erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), интерлейкин-1 α/β (IL-1 α/β), адренорецепторы,

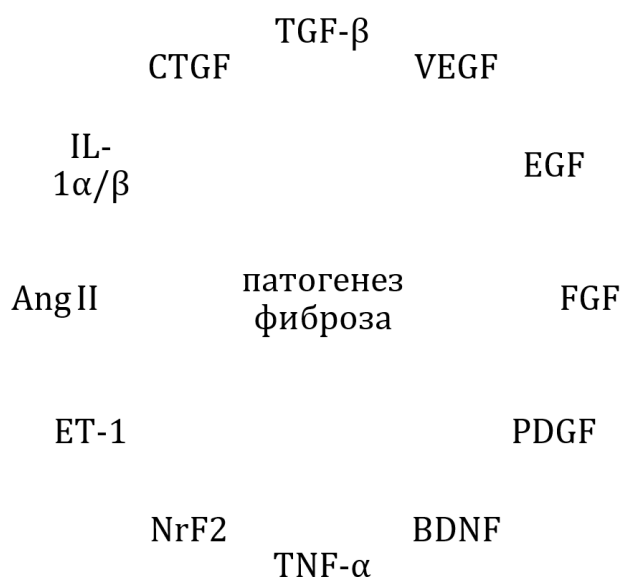


Рис. 1. Медиаторы, вовлеченные в патогенез фиброза
Fig. 1. Mediators involved in the pathogenesis of fibrosis

ангиотензин II (AngII), эндотелин-1 (от англ. endotelin-1, ET-1) и другие факторы, вовлеченные в патогенез фиброза [42].

Несмотря на широкий спектр изучаемых профибротических факторов, на сегодняшний день в качестве ведущих сигнальных путей миокардиального фиброза и, соответственно, его терапевтических мишеней, выделены TGF-β сигнальный путь, ренин-ангиотензин-альдостероновая система и адренергические рецепторы [3, 6].

2.1. TGF-β сигнальный путь

TGF-β играет важную роль в активации фибробластов и развитии фиброза посредством сигнального пути Smad 2/3 (канонический путь) или через Smad-независимый путь (неканонический путь) [7, 8, 41, 43]. Сигнальный путь TGF-β/Smad и другие сигнальные пути TGF-β (MAPK (от англ. mitogen-activated protein kinase – MAPK) играют ключевую роль в прогрессировании миокардиального фиброза [19]. Пути передачи сигналов TGF-β при миокардиальном фиброзе представлены на рисунке 2.

Сигнальный путь Smad является основным для TGF-β и объединяет цитоплазматические белки, преобразующие и передающие сигнал от поверхностных рецепторов в клеточное ядро: белки SMA (от англ. small worm phenotype) нематод *Caenorhabditis elegans* и белки MAD (от англ. mothers against decapentaplegic) плодовой мушки *Drosophila melanogaster*, которые гомологичны белкам Smad у человека.

В каноническом пути TGF-β1 связывается с рецепторами TGF-β 1 и II типов (TβRI, TβRII), что приводит к фосфорилированию Smad2/3, образованию комплекса с Smad4 и стимуляции пролиферации и дифференцировки миофибробластов, способствуя развитию фиброгенеза в миокарде [41]. Неканонический путь объединяет несколько MAPK, включая внеклеточные регулируемые сигналами киназы (ERK), JNK киназы (от англ. c-Jun-N-terminal kinase), семейство Rho малых ГТФаз, TGF-β-активируемую киназу 1 и p38 MAPK [43]. Стоит отметить, что система матриксной металлопротеиназы/ингибиторов тканей (MMP/TIMP), которая индуцируется TGF-β, может приводить к деградации нативного внеклеточного матрикса [8].

Трансформация фибробластов в миофибробласты также может регулироваться сигнальным путем WNT (от англ. wingless int), который наряду с TGF-β рассматривается как ключевой профибротический фактор в сердце, взаимодействующий через некодирующие РНК [40]. Активация сигнального пути WNT/β-катенина с помощью TGF-β подробно описана в литературе [40]. TGF-β запускает процесс фосфорилирования Akt за счет активации PI3K и инактивирует фермент, участвующий в деградации β-катенина (киназа гликогенсинтазы 3β, GSK3β), что способствует развитию миокардиального фиброза. GSK-3β играет важную роль в регуляции фиброза миокарда также посредством прямого взаимодействия со Smad-3. В исследовании Т. Methatham и соавт. показано, что TGF-β может быть медиатором регуляции KLF5 (от англ. Krüppel-like factor 5), иммунной активации и активации сигнального пути Wnt/β-катенина, который также играет роль в индукции передачи сигналов TGF-β [44].

Таким образом, TGF-β играет центральную роль в развитии фиброза посредством сигнальных путей Smad и WNT/β-катенина, однако роль TGF-β в активации фиброза важно рассматривать в контексте передачи сигналов другими цитокинами и факторами роста [8].

В экспериментальном исследовании Т. Zhang и соавт. на моделях фиброза почек, легких и печени было впервые продемонстрировано, что развитие фиброза обусловлено действием киназы NIAK1 (от англ. family kinase 1), экспрессия которой регулируется через профибротические сигнальные пути TGF-β/Smad и YAP/TAZ (от англ. Yes-associated protein (YAP) and PDZ-binding motif (TAZ)) [7]. Авторы данного исследования также впервые показали, что ингибирование NIAK1 непосредственно после повреждения или начала развития фиброза уменьшало его прогрессирование. Общие сигнальные пути развития фиброза в различных органах указывают на перспективность изучения NIAK1 и в развитии миокардиального фиброза.

TGF-β и его рецепторы остаются важнейшими терапевтическими мишенями миокардиального фиброза [9, 19–21]. В настоящее время изучаются некодирующие РНК, нацеленные на TGF-β и его сигнальные пути [7, 8]. В работе С. Li и соавт. обсуждаются последние достижения исследований в области некодирующих РНК (микроРНК (miRNAs), длинноцепочечных некодирующих РНК (lncRNAs), кольцевых РНК (circRNAs)), нацеленных на сигнальный путь TGF-β/Smad и сигнальные пути MAPK (ERK1/2, p38MAPK и JNK) при миокардиальном фиброзе [19]. Авторы суммировали доказательства, касающиеся участия некодирующих РНК в развитии и прогрессировании миокардиального фиброза посредством регуляции TGF-β-индуцированного сигнального пути Smad 2/3 или через Smad-независимый путь. Приводятся данные, что некодирующие РНК могут быть использованы в качестве новых методов лечения миокардиального фиброза только у конкретного пациента, учитывая различную экспрессию и роль нкРНК в разных образцах. Обсуждаются немногочисленные исследования, посвященные роли miRNAs и lncRNAs в регуляции сигнального пути TGF-β/Smad при миокардиальном фиброзе. Авторы подчеркивают, что miRNAs, circRNAs и lncRNAs совместно регулируют сигнальный путь TGF-β/Smad и тем самым вовлечены в прогрессирование миокардиального фиброза.

Пирфенидон является одобренным FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продук-

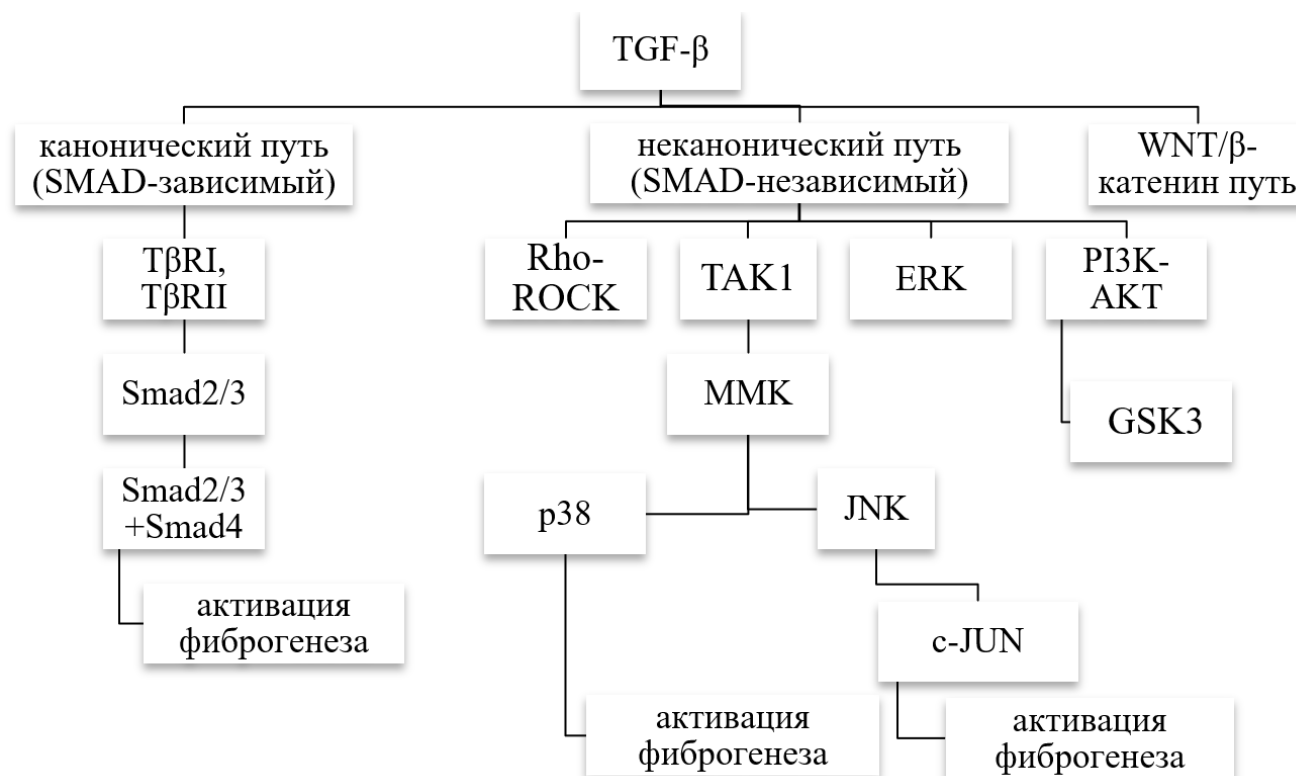


Рис. 2. Сигнальные пути TGF-β при миокардиальном фиброзе
Fig. 2. TGF-β signaling pathways in myocardial fibrosis

тов и медикаментов (от англ. Food and Drug Administration) лекарством для лечения идиопатического легочного фиброза, нивелирующим окислительный стресс и снижающим экспрессию TGF-β. В то же время недавние экспериментальные данные указывают на развитие сердечно-сосудистых осложнений при ингибировании TGF-β сигнального пути [22], что позволяет предположить большую безопасность при сохраненной эффективности подхода нацеливания на неканоническую передачу сигналов TGF-β. Например, ингибирование p38 рассматривается как терапевтический подход, позволяющий предотвращать активацию миофибробластов и развитие фиброза в результате ишемии [23].

2.2. Адренорецепторы

Развитие сердечной недостаточности приводит к компенсаторной активации симпатической нервной системы для поддержания насосной функции сердца, что результируется в усилении синтеза сократительных белков в кардиомиоцитах и образовании коллагена фибробластами сердца. В конечном счете это приводит к развитию гипертрофии и фиброза сердца. Активация симпатической нервной системы вызывает высвобождение неселективного агониста адренергических рецепторов норэпинефрина для увеличения сердечного выброса и поддержания артериального давления. При симпатической активации эффективна блокада β1-адренорецепторов. В то же время миофибробласты больных с сердечной недостаточностью устойчивы к агонистам β2-адренорецепторов из-за повышения уровня G-протеин-связанной рецепторной киназы 2 (GRK2) [10]. В этой связи воздействие на активность GRK2 стало привлекательной стратегией борьбы с фиброзом [11]. Продемонстрировано, что агонисты β3-адренорецепторов (мигабегрон) также предотвраща-

ют развитие миокардиального фиброза, однако необходимы дополнительные исследования для изучения данных механизмов [12].

2.3. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Структурно-функциональные изменения миокарда при хронической активации симпатической нервной системы в значительной мере опосредованы выработкой AngII и альдостерона.

Гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является патогенетическим звеном ССЗ, от гипертонии до сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. В ответ на воспаление нейрогуморальные пути (ренин-ангиотензин-альдостероновая система) способствуют дифференцировке фибробластов в миофибробласты, что приводит к избыточному отложению белков внеклеточного матрикса и фиброзу сердца. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система опосредует развитие фиброза через TGFβ и через TGFβ-независимые пути [13]. Макрофаги и фибробласты продуцируют ренин и ангиотензинпревращающий фермент и индуцируют продукцию AngII. AngII является основным гормоном, инициирующим развитие фиброза сердца, посредством продукции TGF-β1 (посредством KLF5, Smad), и увеличения активности NADPH-оксидазы [14]. AngII стимулирует пролиферацию фибробластов сердца и усиливает активность синтеза коллагена посредством рецептора ангиотензина I первого типа и эндотелина I и активации ERK PI3K/AKT (от англ. extracellular signal-regulated kinase – ERK, phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), kinases AKT), p38 MAPK и JNK сигнальный каскадов. Проренин стимулирует продукцию TGF-β через ERK1/2. Альдостерон является ключевым фактором воспаления, развития эндотелиальной дисфункции, ангиогенеза и фиброза [15].

Однако в некоторых исследованиях показано, что альдостерон подавляет ангиогенез [16]. Альдостерон активирует воспалительный и прооксидантный каскад за счет TGF- β , эндотелина 1, галектина-3, остеооптина, а также активирует пути ERK1/2 / PI3K и JNK [17]. Его прямое про-фибротическое действие обусловлено активацией минералокортикоидных рецепторов [18].

Ангиотензин 1-7, аламандин, рецептор ангиотензина II второго типа (AT2R) оказывают антифибротический эффект. Так, AT2R ингибирует эффекты AT1R и оказывает антифибротическое, антипролиферативное и противовоспалительное действие [45].

Преимущества ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы для предотвращения ремоделирования и развития фиброза были продемонстрированы как в экспериментальных, так и в клинических условиях. Ослабление передачи сигналов Ang II может быть достигнуто с помощью блокаторов рецепторов ангиотензина и с помощью ингибиторов АПФ. Применение блокаторов рецепторов ангиотензина в сочетании с ингибитором неприлизина, снижающим деградацию натрийуретических пептидов, действует синергетически, уменьшая фиброз в эксперименте, что приводит к одобрению FDA сакубитрила/валсартана. Ингибирование альдостерона с помощью антагонистов минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон) также продемонстрировало антифибротические эффекты [46].

При многообещающих перспективах ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в отношении предотвращения прогрессирования фиброза стоит отметить, что 4 проспективных, рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследования эффективности применения кандесартана, периндоприла, ирбесартана и спиронолактона у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка показали, что этот подход не оправдал себя. Заслуживает внимания работа S.E. Kjeldsen и соавт., которые считают, что блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, включая антагонисты минералокортикоидных рецепторов и антагонисты альдостерона, должны использоваться в лечении таких пациентов, основываясь на анализе эффективности данных препаратов при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса [47].

Многие изучаемые на сегодняшний день факторы, вовлеченные в патогенез миокардиального фиброза, так или иначе связаны с TGF- β сигнальным путем, и терапевтическое нацеливание на данные факторы является подходом к ограничению развития миокардиального фиброза [39].

Так, TGF- β напрямую связывается с CTGF (также известный как CCN2) – членом семейства матрицеллюлярных белков CCN, усиливая его реакции. CTGF влияет на дифференцировку резидентных фибробластов или фиброцитов в миофибробласты. Местная гипертензия как результат ремоделирования сосудистой сети вызывает выработку CTGF, который способствует еще большему ремоделированию тканей и прогрессированию фиброза [37].

Nrf2 рассматривается как одна из перспективных терапевтических мишеней фиброза сердца [48]. Нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза изменяет структуру и функцию кардиомиоцитов, что приводит

к нарушению сократительной функции сердца, развитию гипертрофии миокарда и фиброзу [13]. Повышенное образование активных форм кислорода через PI3K-Akt путь активирует Nrf2, который регулирует экспрессию нескольких сотен генов, вовлеченных в защиту клеток от окислительного стресса, и вовлечен в регуляцию нескольких антифибротических путей [48]. Так, Nrf2 может блокировать путь TGF- β /SMAD, что приводит к снижению синтеза коллагена и предотвращению развития патологического фиброза. Nrf2/Keap1/ARE (antioxidant-responsive element) сигнальный путь является основой антиоксидантной системы организма и мишенью терапии фиброза. Известно, что активность Nrf2 зависит от его взаимодействия с белком Keap1. При окислительном стрессе данное взаимодействие нарушается, что приводит к активации транскрипции генов, вовлеченных в защиту клеток от окислительного стресса. В настоящее время модификация Keap1 для высвобождения Nrf2 и прямое прерывание белок-белковых взаимодействий между Nrf2 и Keap1 рассматривается как мощная цитопротекторная стратегия для лечения различных патологий.

Таким образом, TGF- β , ренин-ангиотензин-альдостероновая система и адренергические рецепторы являются ведущими сигнальными путями фиброза и его терапевтическими мишенями. В последние годы ученые обратили пристальное внимание на ряд нейротрофинов, вовлеченных в патогенез фиброза, в частности BDNF, который будет рассмотрен нами ниже.

3. Нейротрофический фактор головного мозга

3.1. BDNF, его рецепторы и сигнальные пути

BDNF принадлежит к семейству эндогенных нейротрофических факторов и подсемейству нейротрофинов [20]. BDNF обнаружен в астроцитах, клетках микроглии, иммунных клетках, кардиомиоцитах, лейкоцитах, тромбоцитах, эндотелиальных клетках, клетках печени, поджелудочной железы, мышечной и жировой тканях [20, 25–29].

BDNF действует через высокоаффинный протеин-тирозинкиназный рецептор B (от англ. tropomyosin receptor kinase B, TrkB) и нетирозинкиназный низкоаффинный рецептор p75NTR из группы TNF-рецепторов и активирует ряд сигнальных путей [24, 30].

Так, активация PI3K/AKT/mTOR сигнального пути (от англ. phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase/akt murine thymoma viral oncogene homologue/mechanistic target of rapamycin) связана с нарушением регуляции аксонов, выработкой активных форм кислорода, снижением уровня окислительного фосфорилирования и апоптозом нейронов [48].

Активация путей MAPK (ERK, ERK5, JNK и семейство киназ p38) вовлечена в регуляцию клеточного метаболизма, внутриклеточных сигнальных путей и экспрессию ряда генов, а также контроль роста, деления, дифференцировки, апоптоза клеток и ответов клеток на температурные, осмотические и окислительные воздействия [19]. JNK и p38 также участвуют в регуляции экспрессии PPARs, обладающих противовоспалительным механизмом действия.

BDNF также активирует фосфолипазу C гамма (от англ. phospholipase C gamma – PLC- γ), которая опосредует синаптическую пластичность и рост аксонов [27].

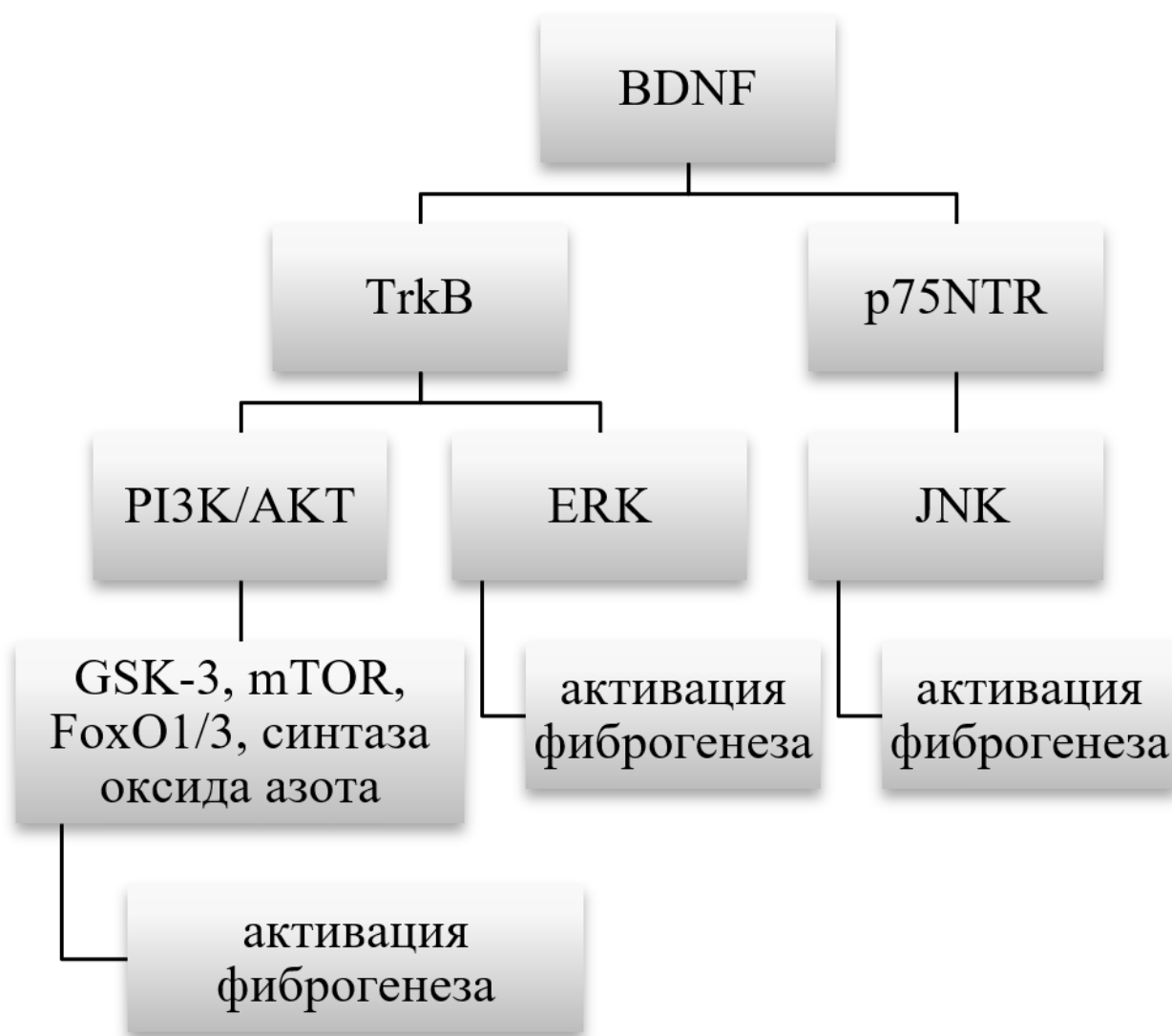


Рис. 3. Рецепторы и сигнальные пути BDNF, вовлеченные в патогенез фиброза
Fig. 3. BDNF receptors and signaling pathways involved in the pathogenesis of fibrosis

3.2. Роль BDNF в развитии миокардиального фиброза

BDNF играет важную роль в регуляции развития сердца и крупных сосудов, в поддержании функции эндотелия, перичитов и кардиомиоцитов, а также функции сердца у взрослых [20]. В литературе широко описана роль BDNF в метаболических процессах, связанных с окислительным стрессом и энергетическим обменом, которые вовлечены в патогенез ССЗ [20].

В последние годы все больше внимания уделяется отношениям между BDNF и фиброзом различных органов и тканей, однако в этом вопросе также существует достаточно противоречий [20]. Сведения о роли BDNF в развитии миокардиального фиброза немногочисленны. В настоящем обзоре суммированы данные литературы о рецепторах и сигнальных путях BDNF, связанных с развитием фиброза (рис. 3).

BDNF действует через TrkB, активируя сигнальный путь PI3K/Akt, который участвует в возникновении, прогрессировании и формировании миокардиального фиброза через ряд молекул, включая mTOR, GSK-3, белки O1/3 forkhead box (FoxO1/3) и синтазу оксида азота [24]. BDNF через TrkB активирует некоторые пути MAPK (ERK

путь), вовлеченные в патогенез фиброза. Имеются данные, что сигнальный путь ERK/Akt также может активироваться при миокардиальном фиброзе [30].

BDNF действует и через другой свой рецептор – p75NTR, активируя пути MAPK (JNK-путь). В недавних исследованиях показано, что p75NTR вовлечен в развитие фиброза [49]. Кроме того, p75NTR обладает высокой плеiotропностью, поэтому блокада связывания данного рецептора с его лигандами имеет большой терапевтический потенциал. Неопровержимые данные свидетельствуют о причастности JNK к фиброзу [38]. Пр продемонстрирована возможность ингибирования легочного фиброза у мышей через JNK/p38 MAPK/NF-κB опосредованные сигнальные пути NF-κB [50].

Как отмечалось выше, SMAD-независимый путь для основного профибротического фактора TGF-β объединяет PI3K/Akt, ERK, JNK и p38 MAPK (см. рис. 2). TGF-β также запускает процесс фосфорилирования Akt за счет активации PI3K и инактивирует GSK3β, что способствует развитию миокардиального фиброза [40].

На основании представленных литературных данных можно отметить, что факторы роста BDNF и TGF-β активируют общие профибротические пути. Однако в отличие

от TGF- β эффекты BDNF на развитие миокардиального фиброза остаются неизученными. Данные литературы свидетельствуют о том, что в различных органах BDNF способен как стимулировать, так и предотвращать развитие фиброза. Так, снижение экспрессии BDNF в сердце ассоциируется с развитием интерстициального фиброза [25], в то время как снижение выработки данного нейротрофина в почках предотвращает развитие их фиброза [26]. Экспрессия BDNF увеличивается при бронхиальной астме [27], патологии печени [28] и мочевого пузыря [29], способствуя развитию фиброза данных органов. Возможно, такие разнонаправленные эффекты BDNF обусловлены взаимодействием с различными рецепторами в различных органах и тканях [20].

Заключение

Согласно проанализированным источникам литературы, TGF- β , ренин-ангиотензин-альдостероновая система и адренергические рецепторы являются ведущими сигнальными путями развития миокардиального фиброза и его терапевтическими мишенями.

При многообещающих перспективах стоит отметить, что ингибирование данных путей для предотвращения прогрессирования миокардиального фиброза нуждается в детализации из-за развития осложнений и/или недостаточной эффективности.

Механизмы действия BDNF в сердечно-сосудистой системе и патогенез фиброза сердца демонстрируют свое сходство, причем TGF- β и BDNF стимулируют общие пути PI3K/Akt и MAPK, способствующие профибротическим процессам. Продолжение научных исследований в данной области может открыть перспективы для разработки терапевтических технологий регуляции BDNF и оптимизации стратегии профилактики фиброзных изменений в миокарде.

References / Литература

- Virani S.S. Heart disease and stroke statistics – 2021 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):254–743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>.
- Lavie C.J. Progress in Cardiovascular Diseases Statistics 2022. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2022;73:94–95. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2022.08.005>.
- Maruyama K., Imanaka-Yoshida K. The pathogenesis of cardiac fibrosis: A review of recent progress. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(5):2617. <https://doi.org/10.3390/ijms23052617>.
- Xue K., Chen S., Chai J., Yan W., Zhu X., Dai H. et al. Upregulation of periostin through CREB participates in myocardial infarction – induced myocardial fibrosis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2022;79(5):687–697. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001244>.
- Liu M., López de Juan Abad B., Cheng K. Cardiac fibrosis: Myofibroblast-mediated pathological regulation and drug delivery strategies. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2021;173:504–519. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.03.021>.
- Travers J.G., Sharp C.A., Rubino M., McKinsey T.A. Therapeutic targets for cardiac fibrosis: from old school to next-gen. *J. Clin. Invest.* 2022;132(5):148554. <https://doi.org/10.1172/JCI148554>.
- Zhang T., He X., Caldwell L., Goru S.K. et al. NIAK1 promotes organ fibrosis via YAP and TGF- β /SMAD signaling. *Sci. Transl. Med.* 2022;14:4028. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz4028>.
- Zhang Y., Yuan B., Xu Y., Zhou N., Zhang R., Lu L. et al. MiR-208b/miR-21 promotes the progression of cardiac fibrosis through the activation of the TGF- β 1/smard-3 signaling pathway: An in vitro and in vivo study. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:924629. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.924629>.
- Budi E.H., Schaub J.R., Decaris M., Turner S., Derynck R. TGF- β as a driver of fibrosis: Physiological roles and therapeutic opportunities. *J. Pathol.* 2021;254(4):358–373. <https://doi.org/10.1002/path.5680>.
- Surinkaew S. Exchange protein activated by cyclic-adenosine mono-phosphate (Epac) regulates atrial fibroblast function and controls cardiac remodelling. *Cardiovasc. Res.* 2019;115(1):94–106. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy173>.
- Coleman R.C. A peptide of the N terminus of GRK5 attenuates pressure-overload hypertrophy and heart failure. *Sci. Signal.* 2021;14(676):5968. <https://doi.org/10.1126/scisignal.abb5968>.
- Kamiya M. β 3-Adrenergic receptor agonist prevents diastolic dysfunction in an angiotensin II-induced cardiomyopathy mouse model. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2021;376(3):473–481. <https://doi.org/10.1124/jpet.120.000140>.
- Antar S.A., Ashour N.A., Marawan M.E., Al-Karmalawy A.A. Fibrosis: Types, effects, markers, mechanisms for disease progression, and its relation with oxidative stress, immunity, and inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(4):4004. <https://doi.org/10.3390/ijms24044004>.
- AlQudah M., Hale T.M., Czubyrt M.P. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in fibrosis. *Matrix Biol.* 2020;91–92:92–108. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2020.04.005>.
- Yogasundaram M. C., Chappell B. B. Cardioresenal syndrome and heart failure – challenges and opportunities. *Can. J. Cardiol.* 2019;35(9):1208–1219. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.04.002>.
- Zheng X.J., Liu Y., Zhang W.C., Li C., Sun X.N., Zhang Y.Y. et al. Mineralocorticoid receptor negatively regulates angiogenesis through repression of STAT3 activity in endothelial cells. *J. Pathol.* 2019;248(4):438–451. <https://doi.org/10.1002/path.5269>.
- Frangogiannis N.G. Cardiac fibrosis: cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Mol. Aspects Med.* 2019;65:70–99. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.07.001>.
- Buffolo F., Tetti M., Mulatero P., Monticone S. Aldosterone as a mediator of cardiovascular damage. *Hypertension*. 2022;79(9):1899–1911. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17964>.
- Li C., Meng X., Wang L., Dai X. Mechanism of action of non-coding RNAs and traditional Chinese medicine in myocardial fibrosis: Focus on the TGF- β /Smad signaling pathway. *Front. Pharmacol.* 2023;14:1092148. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1092148>.
- Hang P.Z., Ge F.Q., Li P.F., Liu J., Zhu H., Zhao J. The regulatory role of the BDNF/TrkB pathway in organ and tissue fibrosis. *Histol. Histopathol.* 2021;36(11):1133–1143. <https://doi.org/10.14670/HH-18-368>.
- Czubyrt M.P., Hale T.M. Cardiac fibrosis: Pathobiology and therapeutic targets. *Cell. Signal.* 2021;85:110066. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.110066>.
- Mitra M.S. A potent pan-TGF β neutralizing monoclonal antibody elicits cardiovascular toxicity in mice and cynomolgus monkeys. *Toxicol. Sci.* 2020;175(1):24–34. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa024>.
- Bugg D. Infarct collagen topography regulates fibroblast fate via p38-yes-associated protein transcriptional enhanced associate domain signals. *Circ. Res.* 2020;127(10):1306–1322. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.316162>.
- Qin W., Cao L., Massey I.Y. Role of PI3K/Akt signaling pathway in cardiac fibrosis. *Mol. Cell. Biochem.* 2021;476(11):4045–4059. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04219-w>.
- Agrimi J., Spalletti C., Baroni C., Keceli G., Zhu G., Caragnano A. et al. Obese mice exposed to psychosocial stress display cardiac and hippocampal dysfunction associated with local brain-derived neurotrophic factor depletion. *EBioMedicine* 2019;47:384–401. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.042>.
- Zhao P., Li X., Li Y., Zhu J., Sun Y., Hong J. Mechanism of miR-365 in regulating BDNF-TrkB signal axis of HFD/STZ induced diabetic nephropathy fibrosis and renal function. *Int. Urol. Nephrol.* 2021;53:2177–2187. <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02853-3>.
- Britt R.D., Thompson M.A., Wicher S.A., Manlove L.J., Roesler A., Fang Y.H. et al. Smooth muscle brain-derived neurotrophic factor contributes to airway hyperreactivity in a mouse model of allergic asthma. *FASEB J.* 2019;33:3024–3034. <https://doi.org/10.1096/fj.20181002R>.
- Xiong J., Liu T., Mi L., Kuang H., Xiong X., Chen Z. et al. HnRNPU/TrkB defines a chromatin accessibility checkpoint for liver injury and nonalcoholic steatohepatitis pathogenesis. *Hepatology*. 2020;71:1228–1246. <https://doi.org/10.1002/hep.30921>.
- Ding H., Chen J., Su M., Lin Z., Zhan H., Yang F. et al. BDNF promotes activation of astrocytes and microglia contributing to neuroinflammation and mechanical allodynia in cyclophosphamide-induced cystitis. *J. Neuroinflammation*. 2020;17(1):19. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-1704-0>.
- Li L., Fang H., Yu Y.H., Liu S.X., Yang Z.Q. Liquiritigenin attenuates isoprenaline-induced myocardial fibrosis in mice through the TGF- β 1/Smad2 and AKT/ERK signaling pathways. *Mol. Med. Rep.* 2021;24(4):686. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12326>.
- Henderson N.C., Rieder F., Wynn T.A. Fibrosis: From mechanisms to

- medicines. *Nature*. 2020;587:555–566. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2938-9>.
32. López B., Ravassa S., Moreno M.U., José G.S., Beaumont J., González A., Díez J. Diffuse myocardial fibrosis: mechanisms, diagnosis and therapeutic approaches. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021;18(7):479–498. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00504-1>.
33. Ravassa S., González A., Bayés-Genís A., Lupón J., Díez J. Myocardial interstitial fibrosis in the era of precision medicine. Biomarker-based phenotyping for a personalized treatment. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2020;73(3):248–254. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.09.010>.
34. Lafuse W.P., Wozniak D.J., Rajaram M.V.S. Role of cardiac macrophages on cardiac inflammation, fibrosis and tissue repair. *Cells*. 2020;10(1):51. <https://doi.org/10.3390/cells10010051>.
35. Zhong C., Min K., Zhao Z., Zhang C., Gao E. et al. MAP kinase phosphatase-5 deficiency protects against pressure overload-induced cardiac fibrosis. *Front. Immunol.* 2021;12:790511. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.790511>.
36. Tallquist M.D. Cardiac fibroblast diversity. *Annu. Rev. Physiol.* 2020;82:63–78. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021119-034527>.
37. Coeyman S.J., Richardson W.J., Bradshaw A.D. Mechanics & Matrix: Positive feedback loops between fibroblasts and ECM drive interstitial cardiac fibrosis. *Curr. Opin. Physiol.* 2022;28:100560. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2022.100560>.
38. Singh R., Kaundal R.K., Zhao B., Bouchareb R., Lebeche D. Resistin induces cardiac fibroblast-myofibroblast differentiation through JAK/STAT3 and JNK / c-Jun signaling. *Pharmacol. Res.* 2021;167:105414. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105414>.
39. Hamid T., Xu Y., Ismail M.A., Rokosh G., Jinno M., Zhou G. et al. Cardiac mesenchymal stem cells promote fibrosis and remodeling in heart failure: Role of PDGF signaling. *JACC Basic Transl. Sci.* 2022;7(5):465–483. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2022.01.004>.
40. Yousefi F. TGF- β and WNT signaling pathways in cardiac fibrosis: Non-coding RNAs come into focus. *Cell Commun. Signal.* 2020;18(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00555-4>.
41. Wu W., Liu W., Kong D. Telmisartan alleviates inflammatory response and myocardial apoptosis in diabetic cardiomyopathy rats through Tgf-B1/Smad signaling pathway. *Minerva Med.* 2021;112(3):411–412. <https://doi.org/10.23736/s0026-4806.19.06201-3>.
42. Waszczykowska A., Podgórski M., Waszczykowski M., Gerlicz-Kowalczyk Z., Jurewski P. Matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9, their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2, vascular endothelial growth factor and sVEGFR-2 as predictive markers of ischemic retinopathy in patients with systemic sclerosis – Case series report. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:8703. <https://doi.org/10.3390/ijms21228703>.
43. Derynck R., Budi E.H. Specificity, versatility and control of TGF- β family signaling. *Sci. Signal.* 2019;12(570):eaav5183. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aav5183>.
44. Methatham T., Tomida S., Kimura N., Imai Y., Aizawa K. Inhibition of the canonical WNT signaling pathway by a β -catenin/CBP inhibitor prevents heart failure by ameliorating cardiac hypertrophy and fibrosis. *Sci. Rep.* 2021;11(1):14886. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94169-6>.
45. Kang G.J., Kim E.J., Lee C.H. Therapeutic effects of specialized pro-resolving lipids mediators on cardiac fibrosis via NRF2 activation. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(12):1259. <https://doi.org/10.3390/antiox9121259>.
46. Reddy Y.N.V., Sundaram V. Spironolactone, fibrosis and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2022;24(9):1569–1572. <https://doi.org/10.1002/ehf.2626>.
47. Kjeldsen S.E., von Lueder T.G., Smiseth O.A., Wachtell K., Mistry N., Westheim A.S. et al. Medical therapies for heart failure with preserved ejection fraction. *Hypertension*. 2020;75(1):23–32. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14057>.
48. Vashi R., Patel B.M. NRF2 in Cardiovascular Diseases: a Ray of Hope! *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2021;14(3):573–586. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10083-8>.
49. Malik S.C., Sozmen E.G., Baeza-Raja B., Le Moan N., Akassoglou K., Schachtrup C. In vivo functions of p75NTR: challenges and opportunities for an emerging therapeutic target. *Trends Pharmacol. Sci.* 2021;42(9):772–788. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.06.006>.
50. Zang X., Zhao J., Lu C. PM2.5 inducing myocardial fibrosis mediated by Ang II/ERK1/2/TGF- β 1 signaling pathway in mice model. *J. Renin. Angiotensin. Aldosterone Syst.* 2021;22(1):14703203211003786. <https://doi.org/10.1177/14703203211003786>.

Информация о вкладе авторов

Кытикова О.Ю., Антонюк М.В. предложили концепцию исследования и разработали его протокол. Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Новгородцева Т.П. анализировали и интерпретировали литературные данные, написали первую версию рукописи, вместе с Гвозденко Т.А. внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи. Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Кытикова Оксана Юрьевна, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория восстановительного лечения, ДНЦ ФПД, Владивосток, e-mail: kytikova@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5018-0271>.

Антонюк Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией восстановительного лечения, ДНЦ ФПД, Владивосток, e-mail: antonjukm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>.

Новгородцева Татьяна Павловна, д-р биол. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, главный научный сотрудник, лаборатория биомедицинских исследований, ДНЦ ФПД, Владивосток, e-mail: nauka@niivl.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6058-201x>.

Гвозденко Татьяна Александровна, д-р мед. наук, профессор РАН, главный научный сотрудник, лаборатория восстановительного лечения, ДНЦ ФПД, Владивосток, e-mail: vfdnz@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6413-9840>.

Поступила 26.01.2024;
рецензия получена 25.03.2024;
принята к публикации 04.08.2025.

Information on author contributions

Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V. proposed study concept and developed its protocol. Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V., Novgorodtseva T.P. analyzed and interpreted the literature data, wrote the first version of the manuscript, together with Gvozdenko T.A. revised of the original manuscript. All authors gave final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for its accuracy and integrity.

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

Information about the authors

Oxana Yu. Kytikova, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Rehabilitative Treatment, Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation, Vladivostok, Russia, e-mail: kytikova@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5018-0271>.

Marina V. Antonyuk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Rehabilitation, Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation, Vladivostok, Russia, e-mail: antonjukm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>.

Tatyana P. Novgorodtseva, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Research Scientist, Laboratory of Biomedical Research, Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation, Vladivostok, Russia, e-mail: nauka@niivl.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6058-201x>.

Tatyana A. Gvozdenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of Russian Academy of Sciences, Chief Research Scientist, Laboratory of Rehabilitation, Institute of Medical Climatology and Rehabilitative, Vladivostok, Russia, e-mail: vfdnz@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6413-9840>.

Received 26.01.2024;
review received 25.03.2024;
accepted for publication 04.08.2025.

Значение фактора роста фибробластов 21 в норме и патологии

Ахвердян Ю.Р.^{1,2}, Папичев Е.В.^{1,2}, Заводовский Б.В.^{1,2}, Полякова Ю.В.¹,
Сивордова Л.Е.¹, Рожкова Е.С.²

¹ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского (НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского), 400138, Российская Федерация, Волгоград, ул. Землячки, 76

² Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ВолгГМУ Минздрава России), 400131, Российская Федерация, Волгоград, пл. Павших борцов, 1

Аннотация

В статье приведены современные представления о роли фактора роста фибробластов 21 (FGF21) как у лабораторных животных, так и у людей в регуляции углеводного и липидного обмена, а также его вкладе в развитие системного воспаления при ревматоидном артрите (РА). Рассмотрена классификация семейства факторов роста фибробластов, регуляция экспрессии и рецепторный аппарат. Отмечены положительные эффекты FGF21 в виде нормализации углеводного и липидного обмена, массы тела. Приведены факты о применении препаратов аналогов FGF21 в качестве терапевтического средства для лечения метаболических осложнений, таких как диабет и жировая болезнь печени. В то же время приведены данные о связи повышенного уровня FGF21 в сыворотке крови с целым рядом патологических состояний, таких как сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, терминальная стадия почечной недостаточности. Рассмотрены литературные данные о противоречивой роли FGF21 на фоне системного воспаления у пациентов с РА. С одной стороны, FGF21 может оказывать протективный эффект у пациентов с РА, с другой стороны, сывороточный FGF21 может рассматриваться как предиктор будущего снижения функционального состояния и потенциальный маркер прогрессирования системного воспаления у пациентов с РА. Дана оценка перспектив использования FGF21 в терапевтических целях.

Ключевые слова:	фактор роста фибробластов; FGF 21; инсулинорезистентность; сахарный диабет; ревматоидный артрит.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Для цитирования:	Ахвердян Ю.Р., Папичев Е.В., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Рожкова Е.С. Значение фактора роста фибробластов 21 в норме и патологии (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):28-35. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-28-35

The value of fibroblast growth factor 21 in health and pathology

Akhverdyan Yu.R.^{1,2}, Papichev E.V.^{1,2}, Zavodovsky B.V.^{1,2}, Polyakova Yu.V.¹, Seewordova L.E.¹, Rozhkova E.S.²

¹ A.B. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology (A.B. Zborovsky RICER), 76, Zemlyatchky str., Volgograd, 400138, Russian Federation

² Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (VolgSMU), 1, Pavshikh Bortsov squ., Volgograd, 400131, Russian Federation

Abstract

The article presents current ideas about the role of fibroblast growth factor 21 (FGF21) in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism, as well as its contribution to the development of systemic inflammation in rheumatoid arthritis, both in laboratory animals and in humans. The classification of the fibroblast growth factor family, regulation of expression and receptor apparatus is considered. Positive effects of FGF21 have been noted in the form of normalization of carbohydrate and lipid metabolism, body weight; drugs analogues of FGF21 have proven themselves well as a therapeutic agent for the treatment of metabolic complications such as diabetes and fatty liver disease. At the same time, data are provided on the connection between elevated levels of FGF21 in blood serum and a number of pathological conditions, such as type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, and end-stage renal failure. The facts about the controversial role of FGF21 against the background of systemic inflammation in patients with rheumatoid arthritis (RA) are reviewed. On the one hand, FGF21 may have a protective effect in patients with RA; on the other hand, serum FGF21 can be considered as a predictor of future decline in functional status and a potential marker for the progression of systemic inflammation in patients with RA. The prospects for using FGF21 for therapeutic purposes are assessed.

Keywords:	fibroblast growth factor; FGF 21; diabetes; metabolic syndrome; rheumatoid arthritis.
Funding:	the research was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
For citation:	Akhverdyan Yu.R., Papichev E.V., Zavodovsky B.V., Polyakova Yu.V., Seewordova L.E., Rozhkova E.S. The value of fibroblast growth factor 21 in health and pathology (literature review). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):28-35. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-28-35

Введение

Около двадцати лет назад была выдвинута гипотеза, что существует целый ряд цитокинов, которые индуцируются и секретируются скелетными мышцами в процессе физической активности. Позже данные молекулы были названы миокинами. На сегодняшний день получены веские доказательства того, что скелетные мышцы во время физических упражнений секретируют широкий спектр молекул, таких как цитокины, микроРНК, экзосомы, митохондриальную ДНК и целый ряд других. Таким образом, считается, что скелетные мышцы являются источником миокинов, метаболитов и мышечных молекул. Они регулируют связь между удаленными органами, чтобы адаптировать метаболизм всего организма к режиму пищевой нагрузки и факторам окружающей среды [1, 2].

Фактор роста фибробластов 21 (FGF21) – пептидный гормон, который синтезируется не только в скелетных мышцах, но и в белой жировой ткани (WAT), тимусе и поджелудочной железе и регулирует энергетический гомеостаз. Биология FGF21 сложна из-за его разнообразных метаболических функций в различных органах-мишенях и его способности действовать как аутокринный, паракринный и эндокринный фактор. В данном обзоре проведен

анализ литературных данных, определяющих современные представления о биологической роли FGF21.

Цель обзора: оценить возможность использования FGF21 в качестве диагностического маркера и терапевтической мишени.

1.1. Семейство факторов роста фибробластов (FGF)

Семейство факторов роста фибробластов (FGF) представляет собой группу многофункциональных сигнальных молекул, которые выполняют широкий спектр функций, участвуя в таких процессах, как рост клеток, дифференцировка и эмбриональное развитие. Семейство состоит из 23 родственных белков, каждый из которых сгруппирован в подсемейства, основанные на генетическом и функциональном сходстве: внутриклеточные белки (FGF11, 12, 13, 14), эндокринные (FGF15, 19, 21, 23) и паракринные (FGF1, 2, 3, 4, 5 и ряд других) [3]. Большинство FGF имеют небольшие размеры с молекулярной массой от 17 до 34 кДа. Передача сигналов происходит после того, как пептиды FGF связываются с одним из нескольких рецепторов тирозинкиназы (FGFR), которые экспрессируются на плазматической мембране. Протео-

гликан гепаринсульфата необходим для взаимодействия рецептора с лигандом. При этом все, кроме эндокринных FGF, обладают гепарин-связывающим доменом [3].

Эндокринные FGF отличаются отсутствием гепарин-связывающего домена, и для передачи сигналов им требуется облигатный ко-рецептор: KLB и/или Klotho [4]. FGF19 вырабатывается в подвздошной кишке и регулирует синтез и секрецию желчных кислот, в то время как FGF23 вырабатывается преимущественно в костях и регулирует метаболизм фосфатов. FGF21 представлен более широко и обладает чрезвычайно разнообразными метаболическими эффектами.

Ген FGF21 млекопитающих (19q13.33) обладает высокой консервативностью. Действительно, отмечена разница всего в одну или две аминокислоты между человеком и гориллой или человеком и шимпанзе, а также существует почти 80% гомологии между FGF21 человека и грызунов [5]. FGF21 также обнаружен у других позвоночных, включая рыб и рептилий.

У человека FGF21 (идентификатор гена – 26291) находится на хромосоме 19 (19q13.33) и содержит три экзона. Для человека было зарегистрировано более 40 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP).

FGF21 человека состоит из 209 аминокислотных остатков. В функционально активной форме он секретируется как полипептид, состоящий из 181 аминокислотного остатка.

1.2. Регуляция экспрессии и рецепторный аппарат

Было обнаружено, что экспрессия FGF21 зависела от активности PKR-подобной ER-киназы (PERK) – эукариотического фактора инициации и 2α (eIF2α)-активирующего транскрипционного фактора 4 (ATF4) как *in vitro*, так и *in vivo* [6].

Несколько исследований показали, что и другие транскрипционные факторы участвуют в регуляции экспрессии FGF21. Ряд авторов предполагают, что экспрессия FGF21 регулируется рецептором ретиноевой кислоты (RARβ). Это связано с тем, что метаболический эффект лиганда RARβ, ретиноевой кислоты [7], на потерю массы тела и метаболизм глюкозы и липидов аналогичен эффекту FGF21, что было продемонстрировано *in vitro* [7], но еще не подтверждено *in vivo*.

Внепеченочные ткани, такие как скелетные мышцы, WAT и бурая жировая ткань (BAT), регулируют FGF21 с помощью нескольких транскрипционных факторов. Действительно, активация PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptor, рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами – PPARα в печени и PPARγ в адипоцитах) увеличивает выработку FGF21 в белой жировой ткани, где он действует как аутокринный или эндокринный фактор для улучшения действия инсулина [8]. В бурой жировой ткани FGF21 регулируется активирующим фактором транскрипции 2 (ATF2), в то время как скелетные мышцы контролируются ATF4 и сигнальным путем ферментов фосфоинозитид-3-киназы и киназы AKT (PI3K-AKT).

Эффекты FGF21 зависят от его взаимодействия с рецептором (Fibroblast Growth Factor Receptors, FGFR) и ко-фактором Клото (Klotho) [9]. FGF21-зависимые сигнальные рецепторы FGFR чрезвычайно сложны, и их функция широко обсуждается. Сложность состоит в том, что FGF21 активируется и высвобождается в различных условиях, таких как энергетический стресс, стресс эндо-

плазматического ретикулума (ER), митохондриальная дисфункция и холодовой стресс. Гены-супрессоры Klotho и Beta-Klotho являются важными ко-рецепторами для взаимодействия и активации FGFR. Комплекс FGF21-Klotho связывает несколько FGFR, включая FGFR1c, -2c, -3c и -4, как *in vitro*, так и *in vivo* [10].

Метаболические эффекты фармакологически вводимого FGF21 обусловлены его действием на рецептор FGF1c (FGFR1c) в присутствии его облигатного ко-рецептора β-Клото (KLB). Важно отметить, что для действия FGF21 необходимы как FGFR1c, так и KLB, поскольку потеря любого из этих белков отменяет метаболические эффекты FGF21 [11].

Известно, что FGF21 регулирует глюконеогенез, функции митохондрий, кетогенез, липидный и энергетические обмен [12]. Физиологическая роль FGF21 заключается в модуляции метаболических процессов, необходимых для адаптации организма к голоданию. У людей FGF21 представляет собой индуцированный голоданием белок, который повышается после 7 дней голодания и адаптирует метаболизм к отсутствию питательных веществ [13].

Во время голодания индуцируется экспрессия FGF21 в печени (рис. 1). Циркулирующий FGF21 активирует ось гипоталамо-гипофиз-надпочечники, увеличивая высвобождение глюкокортикоидов и усиливая глюконеогенез. Когда питательные вещества поступают в желудочно-кишечный тракт, инсулин высвобождается из поджелудочной железы, при этом FGF21 усиливает стимулированное инсулином поглощение глюкозы в периферических тканях.

FGF21 экспрессируется в нескольких тканях, таких как печень, адипоциты, поджелудочная железа и головной мозг, где он проходит через гематоэнцефалический барьер. В ряде работ сообщалось об экспрессии мРНК FGF21 в яичках, желудочно-кишечном тракте, головном мозге, скелетных мышцах, бурой жировой ткани и сердце [14].

Жировая ткань рассматривается как одна из первичных тканей-мишеней действия FGF21, поскольку она экспрессирует как FGFR1c, так и KLB [15], а липодистрофические мышцы невосприимчивы к метаболическим преимуществам фармакологического введения FGF21.

Несколько исследований доказали, что FGF21 стимулирует окисление жирных кислот, выработку кетоновых тел и ингибирование липогенеза [16].

В печени FGF21 играет важную роль в регуляции окисления жирных кислот как натошак, так и у мышей, потребляющих кетогенную диету с высоким содержанием жиров и низким содержанием углеводов. FGF21 также регулирует метаболизм жирных кислот у мышей, придерживающихся диеты, способствующей липотоксичности печени. В белой жировой ткани FGF21 регулирует метаболизм глюкозы. В поджелудочной железе FGF21 при экспериментальном панкреатите, по-видимому, играет противовоспалительную роль. Он также оказывает противовоспалительное действие на сердечную мышцу. В скелетных мышцах FGF21 индуцируется в ситуациях мышечного стресса, особенно при митохондриальных миопатиях [17].

FGF21 был предложен в качестве нового терапевтического средства для лечения метаболических осложнений, таких как диабет и жировая болезнь печени. Было показано, что введение FGF21 снижало уровень глюкозы и триглицеридов в плазме крови до почти нормально-

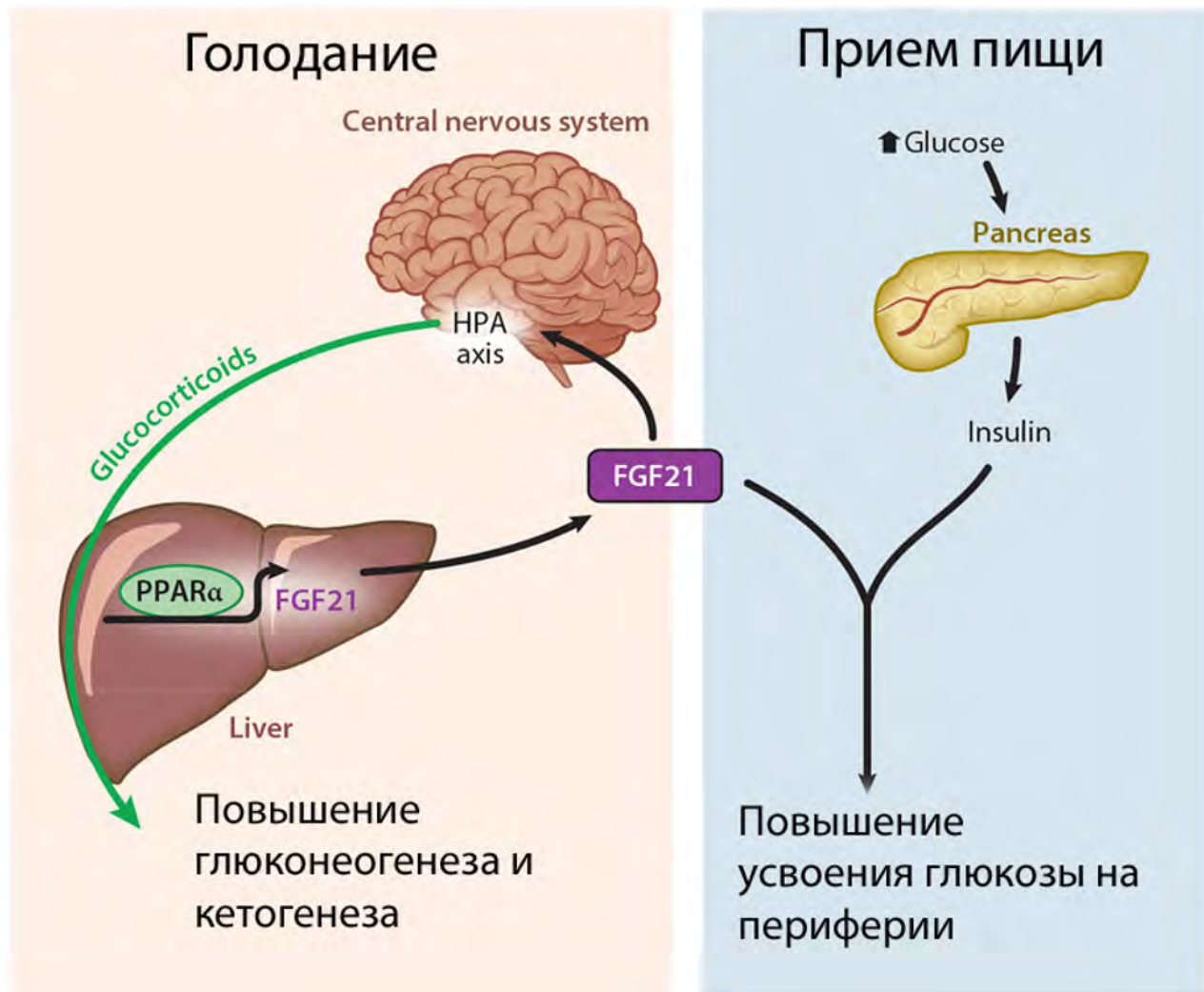


Рис. 1. Роль FGF21 в период голодания и при возобновлении питания
Fig. 1. The role of FGF21 during fasting and feeding

го уровня у мышей как *ob/ob*, так и *db/db*. Эти эффекты сохранялись в течение 24 ч после введения последней дозы FGF21 [18]. В последующие годы несколько групп исследователей продолжили изучать метаболическую роль FGF21 у животных. Их результаты показали, что FGF21 опосредует адаптивную реакцию голодания, индуцируя кетогенез, глюконеогенез, липолиз и β -окисление липидов, увеличивает поглощение глюкозы скелетными мышцами [19]. Появились надежды на разработку методов терапии, основанные на многочисленных положительных метаболических эффектах, наблюдаемых на моделях грызунов и приматов, в которых экзогенный FGF21 в фармакологических концентрациях индуцировал мощное снижение уровня глюкозы в крови, улучшал чувствительность к инсулину и усиливал функцию и массу бета-клеток поджелудочной железы [20]. Кроме того, фармакологические эффекты FGF-21 приводили к регрессии гепатостеатоза, снижению уровня триглицеридов в плазме и снижению массы тела и жировой ткани [21]. Все эти изменения указывали на снижение риска сердечно-сосудистой патологии при терапии на основе FGF21. Существуют данные о вазопротективном эффекте FGF21, экзогенное введение данного пептида снижало повреждение и кальцификацию аорты у крыс [22].

Более того, некоторые исследования показали, что введение FGF21 предотвращает ожирение, вызванное диетой, и резистентность к инсулину не только у мышей, но и у людей [23].

Таким образом, были документально подтверждены протективные метаболические эффекты FGF21, в том числе потеря веса и улучшение гликемического профиля. А открытие того, что FGF21 положительно влияет на метаболизм липидов и глюкозы [24], снижает инсулинорезистентность, сделало его многообещающей терапевтической мишенью для метаболических заболеваний.

1.3. Корреляции уровня FGF21 с некоторыми патологическими процессами

Несмотря на многочисленные положительные эффекты FGF21, выявлено повышение данного фактора при сахарном диабете 2-го типа, ишемической болезни сердца, ожирении, неалкогольной жировой болезни печени и ряде других заболеваний [25, 26]. Это может свидетельствовать о резистентности к фактору роста фибробластов 21 или компенсаторном ответе на метаболический стресс. Например, существует парадоксальная положительная корреляция между повышенным уровнем FGF21 в сыворотке крови и метаболическими нарушениями, такими

как ожирение, диабет, митохондриальные дисфункции и старение [27].

В других исследованиях сывороточный уровень FGF21 использовался в качестве предиктора прогрессирования заболевания. Например, более высокие уровни циркулирующего FGF21 были связаны с высоким уровнем смертности у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [28]. В ряде работ уровень FGF21 в сыворотке крови был признан независимым предиктором возникновения ишемической болезни сердца [29]. Более того, было обнаружено, что уровни FGF21 в сыворотке крови положительно и значимо коррелируют с возрастом [30]. Важно отметить, что наличие высоких уровней FGF21 в сыворотке крови в сочетании с фактором дифференцировки роста 15 (GDF15) и гуманином, которые являются маркерами митохондриальной функции, имеет обратную корреляцию с выживаемостью у пожилых людей [30]. Таким образом, фактор можно рассматривать как потенциальный маркер целого ряда заболеваний [24].

Интересна корреляция уровней FGF21 и белка активации фибробластов (fibroblast activation protein, FAP). Известно, что у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа наблюдается повышенный уровень циркулирующего FAP, что связано со снижением соотношения биологически активного и общего FGF21 в ответ на пероральный глюкозотолерантный тест. Исследования с использованием нагрузочного глюкозотолерантного теста показали, что именно инсулин, а не глюкоза, отвечает за постпрандиальное повышение FGF21 [31]. Повышение уровня FGF21 в плазме коррелировало с выраженностью резистентности к инсулину со стороны всего тела (в первую очередь мышц) и печени. Было показано, что у людей, страдающих ожирением, уровни FGF21 не изменились после хронических физических нагрузок [32], несмотря на хорошо известный положительный эффект физической активности. Это может быть связано с уровнем миокина FAP, который, как известно, повышается во время физических упражнений [33].

Отметим, что даже у здоровых людей наблюдается большая вариабельность уровня FGF21 в сыворотке крови, варьирующаяся от 5 пг/мл до 5 нг/мл [13].

2.1. Уровень FGF21 у пациентов с ревматоидным артритом

Учитывая тесную связь между наличием инсулинорезистентности, нарушением липидного обмена и системным воспалением, актуально изучение эффектов FGF21 у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, например, с ревматоидным артритом (РА). Известно, что фактор роста фибробластов 21, как и многие другие миокины и адипокины, модулирует воспаление, играя значительную роль при иммуопосредованных заболеваниях [34]. В ряде работ оценивались гистопатологические изменения у мышей с коллаген-индуцированным артритом (CIA) на фоне подкожного введения FGF21. Были сделаны выводы о том, что FGF21 значительно смягчает тяжесть артрита за счет снижения экспрессии катепсина К при одновременном повышении экспрессии IL-10 [35]. В совокупности полученные результаты позволяют предположить, что FGF21 сохраняет целостность суставной структуры, тем самым предотвращая разрушение хряща и кости у мышей с CIA. Таким образом, FGF21 имеет терапевтические перспективы при лечении РА.

В то же время, согласно данным литературы, у паци-

ентов с РА уровни FGF21 имеют положительную корреляцию с ожирением и воспалительными цитокинами, а также с ухудшением функции суставов на фоне РА [36]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что FGF21 может выявлять пациентов с риском снижения функциональной активности. Доказаны положительные корреляции уровня FGF21 сыворотки крови с возрастом, курением, употреблением метотрексата, ожирением и воспалительными цитокинами: рецептором фактора некроза опухоли I типа, YKL-40, фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и резистинном. Самый высокий квартиль FGF21 ассоциирован с худшими показателями SPPB и HAQ [37].

Сразу в нескольких исследованиях оценивались системные уровни FGF21 у пациентов с РА. В одних исследованиях были обнаружены повышенные уровни FGF21 у серопозитивных пациентов с РА, но не было корреляции с показателями тяжести заболевания. В других исследованиях продемонстрировано, что в мышечных моделях РА экзогенный FGF21 может оказывать терапевтическое действие [38]. Однако доказательства ограничены, и роль FGF21 в развитии РА на сегодняшний день не ясна.

Данные о влиянии FGF21 на показатели углеводного обмена у пациентов с РА на сегодняшний день крайне немногочисленны.

Обсуждение

В течение многих лет физиологи пытались объяснить, каким путем мышечная активность может оказывать влияние на организм в целом, какой именно механизм лежит в основе взаимодействия мышц с центральными и периферическими органами. В наше время мы можем точно утверждать, что за неким «фактором упражнений» или «фактором труда» стоят определенные гормоны (миокины), действие которых и обуславливает некоторые полезные для здоровья эффекты физических упражнений.

Но далеко не все эффекты миокинов имеют исключительно положительный результат. Можно привести пример интерлейкина-6 (IL-6), который является типичным провоспалительным цитокином, в то же время ген IL-6 активируется при мышечных сокращениях. Предполагается, что биологическая роль усиления продукции интерлейкина-6 заключается в защите организма от стрессовых факторов.

FGF21 также является в крайней степени дискуссионным гормоном, который определенно относится к факторам, оказывающим выраженное системное метаболическое влияние. Биология FGF21 по своей сути сложна из-за его разнообразных метаболических функций в разных органах-мишенях. Как показано выше, на полезное и/или вредное действие FGF21 влияет множество условий, включая орган или ткань, где происходит воздействие, уровень FGF21 в сыворотке крови, возраст и наличие коморбидности, а также уровень и активность других цитокинов.

Системная концентрация FGF21 зависит от возраста пациента, времени суток, когда берется кровь, состояния «сытости» пациента (натощак или после еды). Все эти факторы влияют на секрецию FGF21 и затрудняют ход научных исследований. Одной из важных проблем является большая вариабельность измерений уровней FGF21 в крови между различными исследованиями как на мышах, так и на людях. Таким образом, необходима стандартизация процедуры измерения FGF21, чтобы понять, является ли порог сывороточных концентраций опреде-

ляющим фактором для его различных эффектов. Таким образом, природа и функции FGF21, как и большинства миокинов и других молекул мышечного происхождения, до сих пор изучены недостаточно.

Тем не менее, у нас есть четкое представление о различных тканевых источниках и мишенях, которые участвуют в эффектах FGF21. Достаточно хорошо изучен рецепторный аппарат. Мы также знаем условия, которые запускают экспрессию FGF21 в скелетных мышцах (например, митохондриальная дисфункция и стресс ER). Что до сих пор не ясно, так это связь между метаболическими изменениями, опосредованными FGF21, и вкладом этих изменений в прогрессирование / начало заболевания. Более того, молекулы, которые синергируют, усиливают или противодействуют действию FGF21, до сих пор неизвестны.

Хотя на сегодняшний день изучены еще далеко не все мишени FGF21, уже можно достоверно утверждать, что FGF21 играет важную роль в реакции организма на метаболический стресс, которая включает в себя множество физиологических реакций на различные условия, изменяющие метаболические потребности организма, включая голодание, недоедание, ожирение, недостаток аминокислот, митохондриальные дисфункции и ряд других состояний. К числу подтвержденных «полезных» метаболических эффектов FGF21 относят нормализацию веса и улучшение гликемического профиля [39, 40].

Действительно, уровни FGF21 увеличены во многих из этих физиологических состояний, включая голодание, ожирение, метаболический синдром, резистентность к инсулину и физические упражнения [41–43]. Они также связаны с возрастом и повышены у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, заболеваниями сердца, жировой болезнью печени и кахексией [44, 45]. Кроме того, FGF21 вырабатывается скелетными мышцами во время стресса, а высокие уровни циркулирующего FGF21 связаны с состояниями мышечного стресса и митохондриальными дисфункциями [45].

Вероятнее всего, FGF21 является универсальным «антистрессовым» гормоном, который вырабатывается организмом с целью адаптации и нормализации метаболических процессов в изменившихся условиях. Поэтому на начальных этапах развития целого ряда патологических процессов уровень FGF21 может быть повышен. Сохраняющийся повышенный уровень или снижение концентрации FGF21 по мере развития и прогрессирования патологического процесса может быть свидетельством срыва адаптационных возможностей организма, а сам FGF21 в этих условиях может быть использован как прогностический маркер развития целого ряда патологических состояний.

Результаты последних исследований позволяют выдвинуть концепцию о том, что действие FGF21 является дозозависимым. Поэтому, во-первых, необходимо более точно определить, какая концентрация, или кратное увеличение в плазме, является наиболее релевантной для получения полезного или вредного эффекта. Во-вторых, важно проанализировать другие факторы (например, цитокины, метаболиты, например, FAP), которые могут модулировать действие FGF21 в тканях-мишенях и, следовательно, вызывать положительный (здоровый) или отрицательный (нездоровый) эффект.

Принимая во внимание многочисленные научные данные, можно достаточно уверенно утверждать, что

FGF21 может использоваться как диагностический маркер для прогнозирования развития целого ряда патологических состояний (сахарного диабета 2-го типа, ишемической болезни сердца, ожирения, неалкогольной жировой болезни печени, терминальной стадии почечной недостаточности и других). Учитывая полученные данные о взаимосвязи между уровнем FGF21 и долгосрочными функциональными изменениями у пациентов с РА, можно выдвинуть гипотезу о том, что сывороточный FGF21 служит биомаркером неблагоприятных метаболических процессов, предиктором будущего снижения функционального состояния. Таким образом, FGF21 может быть потенциальным маркером воспалительных процессов у пациентов с РА.

На сегодняшний день уже существует группа противоопухолевых препаратов ингибиторов тирозинкиназы (рецептора фактора роста фибробластов FGFR), представителем которой является эрдафитиниб. Еще в 2005 г. было высказано предположение, что на основе FGF21 могут быть разработаны противодиабетические препараты [18]. Действительно, группа препаратов на основе FGF21 имеет большой потенциал для дальнейшего развития уже в самом ближайшем будущем [46–48].

Заключение

Можно выдвинуть гипотезу о том, что значение FGF21 в организме человека заключается в положительном влиянии на углеводный обмен путем стимуляции усвоения глюкозы. По мере развития нарушений углеводного обмена и появления сахарного диабета уровень FGF21 в сыворотке крови повышается, что, предположительно, имеет компенсаторный характер. При дальнейшем ухудшении патологического процесса возможно стойкое повышение концентрации FGF21, что в данных ситуациях позволяет использовать FGF21 в качестве прогностического маркера прогрессирования заболевания. Вероятно, аналогичная ситуация происходит и в случае развития РА: на первых этапах заболевания повышение FGF21 развивается в рамках компенсации, а дальнейший рост концентрации FGF21 говорит о срыве адаптационных возможностей организма и приводит к ухудшению функции суставов у пациентов с РА.

Таким образом, FGF21 является некой универсальной молекулой, которая индуцируется в ответ на стресс для защиты организма.

На сегодняшний день можно с уверенностью утверждать, что FGF21 принадлежит к многообещающему классу миокинов и является крайне перспективным для использования в качестве лекарственного средства и терапевтической мишени. В ближайшее время станет ясно, какое применение FGF21 более эффективно: в качестве терапевтической молекулы, учитывая благотворное влияние FGF21 на развитие ряда метаболических заболеваний, или же рациональнее блокировать FGF21 с целью предотвращения развития и уменьшения прогрессирования заболеваний.

Литература / References

1. Rai M., Demontis F. Systemic nutrient and stress signaling via myokines and myometabolites. *Annu. Rev. Physiol.* 2016;78:85–107. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105305>.
2. Whitham M., Febbraio M.A. The ever-expanding myokine: discovery challenges and therapeutic implications. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016;15:719–729. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.153>.
3. Ornitz D.M., Itoh N. Fibroblast growth factors. *Genome Biol.* 2001;2(3):reviews3005. <https://doi.org/10.1186/gb-2001-2-3-reviews3005>.
4. Bon Durant L.D., Potthoff M.J. Fibroblast growth factor 21: A versatile regulator of metabolic homeostasis. *Annu. Rev. Nutr.* 2018;38:173–196. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064800>.
5. Suntsova M.V., Buzdin A.A. Differences between human and chimpanzee genomes and their implications in gene expression, protein functions and biochemical properties of the two species. *BMC Genomics.* 2020;21(7):535. <https://doi.org/10.1186/s12864-020-06962-8>.
6. Kim S.H., Kim K.H., Kim H.-K., Kim M.-J., Back S.H., Konishi M. et al. Fibroblast growth factor 21 participates in adaptation to endoplasmic reticulum stress and attenuates obesity-induced hepatic metabolic stress. *Diabetologia.* 2015;58:809–818. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3475-6>.
7. Hirai T., Nomura K., Ikai R., Nakashima K.-I., Inoue M. Baicalein stimulates fibroblast growth factor 21 expression by up-regulating retinoic acid receptor-related orphan receptor α in C2C12 myotubes. *Biomed. Pharmacother.* 2019;109:503–510. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.154>.
8. Sugden M.C., Caton P.W., Holness M.J., Miller J.J. Receptors peroxisome proliferator-activated receptors. In: Jez J. (ed.) *Encyclopedia of biological chemistry*: 3rd edition. Elsevier, 2021:229–235.
9. Ogawa Y., Kurosu H., Yamamoto M., Nandi A., Rosenblatt K.P., Goetz R. et al. BetaKlotho is required for metabolic activity of fibroblast growth factor 21. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007;104(18):7432–7437. <https://doi.org/10.1073/pnas.0701600104>.
10. Agrawal A., Parlee S., Perez-Tilve D., Li P., Pan J., Mroz P.A. et al. Molecular elements in FGF19 and FGF21 defining KLB/FGFR activity and specificity. *Mol. Metab.* 2018;13:45–55. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.05.003>.
11. Ding X., Boney-Montoya J., Owen B.M., Bookout A.L., Coate K.C. et al. Beta Klotho is required for fibroblast growth factor 21 effects on growth and metabolism. *Cell Metab.* 2012;16:387–393.
12. Lees E.K., Krol E., Grant L., Shearer K., Wyse C., Moncur E. et al. Methionine restriction restores a younger metabolic phenotype in adult mice with alterations in fibroblast growth factor 21. *Aging Cell.* 2014;13(5):817–827. <https://doi.org/10.1111/acer.12238>.
13. Fazeli P.K., Lun M., Kim S.M., Bredella M.A., Wright S., Zhang Y. et al. FGF21 and the late adaptive response to starvation in humans. *J. Clin. Invest.* 2015;125:4601–4611. <https://doi.org/10.1172/JCI83349>.
14. Patel R., Bookout A.L., Magomedova L., Owen B.M., Consiglio G.P., Shimizu M. et al. Glucocorticoids regulate the metabolic hormone FGF21 in a feed-forward loop. *Mol. Endocrinol.* 2015;29:213–223. <https://doi.org/10.1210/me.2014-1259>.
15. Veniant M.M., Hale C., Helmering J., Chen M.M., Stanislaus S., Busby J. et al. FGF21 promotes metabolic homeostasis via white adipose and leptin in mice. *PLoS One.* 2012;7(7): e40164. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040164>.
16. Fisher F.M., Maratos-Flier E. Understanding the physiology of FGF21. *Annu. Rev. Physiol.* 2016;78:223–241. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105339>.
17. Tezze C., Romanello V., Sandri M. FGF21 as modulator of metabolism in health and disease. *Front. Physiol.* 2019;10:419. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00419>.
18. Kharitonov A., Shiyanova T.L., Koester A., Ford A.M., Micanovic R., Galbreath E.J. et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J. Clin. Invest.* 2005;115:1627–1635. <https://doi.org/10.1172/JCI23606>.
19. Inagaki T., Lin V.Y., Goetz R., Mohammadi M., Mangelsdorf D.J., Kliewer S.A. Inhibition of growth hormone signaling by the fasting-induced hormone FGF21. *Cell Metab.* 2008;8:77–83. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.05.006>.
20. Johnson C.L., Weston J.Y., Chadi S.A., Fazio E.N., Huff M.W., Kharitonov A. et al. Fibroblast growth factor 21 reduces the severity of cerulein-induced pancreatitis in mice. *Gastroenterology.* 2009;137(5):1795–1804. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.07.064>.
21. Jimenez V., Jambrija C., Casana E., Sacristan V., Muñoz S., Darriba S. et al. FGF21 gene therapy as treatment for obesity and insulin resistance. *EMBO Mol. Med.* 2018;10(8):e8791. <https://doi.org/10.15252/emmm.201708791>.
22. Shi Y., Lu W., Hou Y., Fu K., Gan F., Liu J. Fibroblast growth factor 21 ameliorates vascular calcification by inhibiting osteogenic transition in vitamin D3 plus nicotine-treated rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018;495(4):2448–2455. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.10.115>.
23. Staiger H., Keuper M., Berti L., Hrabec de Angelis M., Häring H.-U. Fibroblast growth factor 21-metabolic role in mice and men. *Endocr. Rev.* 2017;38(5):468–488. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00016>.
24. Прошай Г.А., Ворохобина Н.В., Загарских Е.Ю., Парцерняк С.А., Парцерняк А.С. Фактор роста фибробластов 21 и его влияние на метаболические процессы в организме человека. *Вестник Санкт-Петербургского университета.* 2018;13(1):38–45. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.104>.
25. Proshchay G.A., Vorokhobina N.V., Zagarskikh E.Y., Partsernyak S.A., Partsernyak A.S. Fibroblast growth factor 21 and its influence on metabolic processes in the human body. *Vestnik of Saint Petersburg University.* 2018;13(1):38–45. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.104>.
26. Chavez A.O., Molina-Carrion M., Abdul-Ghani M.A., Folli F., DeFronzo R.A., Tripathy D. Circulating fibroblast growth factor-21 is elevated in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes and correlates with muscle and hepatic insulin resistance. *Diabetes Care.* 2009;32:1542–1546. <https://doi.org/10.2337/dc09-0684>.
27. Zhang X., Yeung D.C.Y., Karpisek M., Stejskal D., Zhou Z.-G., Liu F. et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes.* 2008;57(5):1246–1253. <https://doi.org/10.2337/db07-1476>.
28. Tezze C., Romanello V., Desbats M.A., Fadini G.P., Albiero M., Favaro G. et al. Age-associated loss of opa1 in muscle impacts muscle mass, metabolic homeostasis, systemic inflammation, and epithelial senescence. *Cell Metab.* 2017;25(6):1374.e6–1389.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.021>.
29. Kohara M., Masuda T., Shiizaki K., Akimoto T., Watanabe Y., Honma S. et al. Association between circulating fibroblast growth factor 21 and mortality in end-stage renal disease. *PLoS One.* 2017;12:e0178971. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178971>.
30. Lee C.H., Woo Y.C., Chow W.S., Cheung C.Y.Y., Fong C.H.Y., Yuen M.M.A. et al. Role of circulating fibroblast growth factor 21 measurement in primary prevention of coronary heart disease among chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6:e005344. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005344>.
31. Conte M., Ostan R., Fabbri C., Santoro A., Guidarelli G., Vitale G. et al. Human aging and longevity are characterized by high levels of mitokines. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2019;74(5):600–607. <https://doi.org/10.1093/gerona/gy153>.
32. Samms R.J., Lewis J.E., Norton L., Stephens F.B., Gaffney C.J., Butterfield T. et al. FGF21 is an insulin-dependent postprandial hormone in adult humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017;102:3806–3813. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01257>.
33. Besse-Patin A., Montastier E., Vinel C., Castan-Laurell I., Louche K., Dray C. et al. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. *Int. J. Obes.* 2014;38:707–713. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.158>.
34. Parmar B., Lewis J.E., Samms R.J., Ebling F.J.P., Cheng C.C., Adams A.C. et al. Eccentric exercise increases circulating fibroblast activation protein α but not bioactive fibroblast growth factor 21 in healthy humans. *Exp. Physiol.* 2018;103(6):876–883. <https://doi.org/10.1113/EP086669>.
35. Liu L., Shi Z., Ji X., Zhang W., Luan J., Zahr T., Qiang L. Adipokines, adiposity, and atherosclerosis. *Cell. Mol. Life Sci.* 2022;79(5):272. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04286-2>.
36. Opoku Y.K., Liu, Z., Liu, H. et al. Fibroblast growth factor-21 ameliorates rheumatoid arthritis by maintaining articular integrity. *Int. J. Pept. Res. Ther.* 2020;26:651–659. <https://doi.org/10.1007/s10989-019-09872-w>.
37. Gould P.W., Zemel B.S., Taratuta E.G., Baker J.F. Circulating fibroblast growth factor-21 levels in rheumatoid arthritis: associations with disease characteristics, body composition, and physical functioning. *J. Rheumatol.* 2021;48(4):504–512. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200673>.
38. Yu D., Ye X., Che R., Wu Q., Qi J., Song L. et al. FGF21 exerts comparable pharmacological efficacy with Adalimumab in ameliorating collagen-induced rheumatoid arthritis by regulating systematic inflammatory response. *Biomed. Pharmacother.* 2017;89:751–760. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.02.059>.
39. Yu Y., Li S., Liu Y., Tian G., Yuan Q., Bai F. et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) ameliorates collagen-induced arthritis through modulating oxidative stress and suppressing nuclear factor-kappa B pathway. *Int. Immunopharmacol.* 2015;25(1):74–82. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.01.005>.
40. Kliewer S.A., Mangelsdorf D.J. A dozen years of discovery: Insights into

- the physiology and pharmacology of FGF21. *Cell. Metab.* 2019;29:246–253. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.01.004>.
40. Lewis J.E., Ebling F.J.P., Samms R.J., Tsintzas K. Going back to the biology of FGF21: New insights. *Trends Endocrinol. Metab.* 2019;30:491–504. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.05.007>.
41. Gómez-Sámano M.Á., Grajales-Gómez M., Zuarth-Vázquez J.M., Navarro-Flores M.F., Martínez-Saavedra M., Juárez-León Ó.A. et al. Fibroblast growth factor 21 and its novel association with oxidative stress. *Redox Biol.* 2017;11:335–341. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.024>.
42. Wang Y., Ye J., Cao Y., Zhang R., Liu Y., Zhang S. et al. Increased serum/plasma fibroblast growth factor 21 in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad. Med. J.* 2019;95:134–139. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-136002>.
43. Franz K., Ost M., Otten L., Herpich C., Coleman V., Endres A. et al. Higher serum levels of fibroblast growth factor 21 in old patients with cachexia. *Nutrition.* 2019;63–64:81–86. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.11.004>.
44. Praktiknjo M., Djayadi N., Mohr R., Schierwagen R., Bischoff J., Dold L. et al. Fibroblast growth factor 21 is independently associated with severe hepatic steatosis in non-obese HIV-infected patients. *Liver Int.* 2019;39:1514–1520. <https://doi.org/10.1111/liv.14107>.
45. Ost M., Coleman V., Voigt A., van Schothorst E.M., Keipert S., van der Stelt I. et al. Muscle mitochondrial stress adaptation operates independently of endogenous FGF21 action. *Mol. Metab.* 2016;5(2):79–90. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.11.002>.
46. Sanyal A., Charles E.D., Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Harrison S.A., Abdelmalek M.F. et al. Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet.* 2019;392:2705–2717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31785-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31785-9).
47. Kaufman A., Abuqayyas L., Denney W.S., Tillman E.J., Rolph T. AKR-001, an Fc-FGF21 analog, showed sustained pharmacodynamic effects on insulin sensitivity and lipid metabolism in type 2 diabetes patients. *Cell Rep. Med.* 2020;1(4):100057. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100057>.
48. Charles E.D., Neuschwander-Tetri B.A., Pablo Frias J., Kundu S., Luo Y., Tiruchera G.S. et al. Pegbelfermin (BMS-986036), PEGylated FGF21, in patients with obesity and type 2 diabetes: Results from a randomized phase 2 study. *Obesity (Silver Spring).* 2019;27(1):41–49. <https://doi.org/10.1002/oby.22344>.

Информация о вкладе авторов

Ахвердян Ю.Р. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Папичев Е.В. – сбор и анализ информации; Заводовский Б.В. – концепция и дизайн исследования; Полякова Ю.В. – сбор и анализ информации; Сивордова Л.Е. – написание текста; Рожкова Е.С. – написание текста.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Ахвердян Юрий Рубенович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория методов лечения и профилактики заболеваний суставов, НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского; доцент, кафедра клинической лабораторной диагностики, ВолГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия, e-mail: doctor_2001@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8010-6777>.

Папичев Евгений Васильевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория методов лечения и профилактики заболеваний суставов, НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского; доцент, кафедра клинической лабораторной диагностики, ВолГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия, e-mail: e_papichev@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8799-2991>.

Заводовский Борис Валерьевич, д-р мед. наук, заместитель директора по научным вопросам, НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского; ведущий кафедрой клинической лабораторной диагностики, ВолГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия, e-mail: pebma@pebma.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8864-9570>.

Полякова Юлия Васильевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского, Волгоград, Россия, e-mail: jpolyakova@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3022-4166>.

Сивордова Лариса Евгеньевна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория методов лечения и профилактики заболеваний суставов, НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского, Волгоград, Россия, e-mail: seeword@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0965-6060>.

Рожкова Екатерина Сергеевна, ассистент, кафедра клинической лабораторной диагностики, ВолГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия, <http://orcid.org/0009-0001-5028-5409>.

Information on author contributions

Akhverdyan Y.R. – study concept and design, text writing; Papichev E.V. – data collection and analysis; Zavodovsky B.V. – study concept and design; Polyakova Y.V. – data collection and analysis; Seewordova L.E. – text writing; Rozhkova E.S. – text writing.

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

Information about the authors

Yury R. Akhverdyan, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Methods for the Treatment and Prevention of Joint Diseases, A.B. Zborovsky RICER; Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, VolgSMU, Volgograd, Russia, e-mail: doctor_2001@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8010-6777>.

Evgeny V. Papichev, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, A.B. Zborovsky RICER; Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, VolgSMU, Volgograd, Russia, e-mail: e_papichev@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8799-2991>.

Boris V. Zavodovsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory of Methods for the Treatment and Prevention of Joint Diseases, A.B. Zborovsky RICER, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, VolgSMU, Volgograd, Russia, e-mail: pebma@pebma.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8864-9570>.

Julia V. Polyakova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, A.B. Zborovsky RICER, Volgograd, Russia, e-mail: jpolyakova@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3022-4166>.

Larisa E. Seewordova, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, A.B. Zborovsky RICER, Volgograd, Russia, e-mail: seeword@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0965-6060>.

Ekaterina S. Rozhkova, Assistant, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, VolgSMU, Volgograd, Russia, <http://orcid.org/0009-0001-5028-5409>.

Received 12.04.2024;
review received 26.04.2024;
accepted for publication 30.07.2025.

Поступила 12.04.2024;
рецензия получена 26.04.2024;
принята к публикации 30.07.2025.

Интеграция клинических рекомендаций в инструменты цифрового здравоохранения: онтологическое моделирование

Грибова В.В.^{1,2}, Шалфеева Е.А.^{1,2}, Петряева М.В.^{1,2}, Окунь Д.Б.¹

¹ Институт автоматизации и процессов управления Дальневосточного отделения Российской академии наук (ИАПУ ДВО РАН), 690041, Российская Федерация, Владивосток, ул. Радио, 5

² Дальневосточный федеральный университет (ДВФУ), 690922, Российская Федерация, Владивосток, остров Русский, п. Аякс, 10

Аннотация

Современные клинические рекомендации (КР), являясь основой доказательной медицины, существуют преимущественно в формате текстовых документов (PDF, DOC). Это делает их трудными для автоматической обработки и интеграции в медицинские информационные системы (МИС) и системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР). Врачу приходится вручную искать, анализировать и применять эти рекомендации, что отнимает время и повышает риск пропустить важные детали. Для решения этой проблемы авторами представлена практическая методология преобразования текстовых КР в машиночитаемые клинические рекомендации через применение онтологического моделирования. Ключевая идея состоит в двухуровневой модели их представления. Внешний уровень (для врачей) – это иерархически структурированный текст, привычный и удобный для чтения и анализа. Ключевыми элементами этой структуры являются «контейнеры данных», которые четко описывают наблюдения, вмешательства, условия их применения. Внутренний уровень (для компьютерных систем) – это формализованный граф знаний, куда преобразуется содержимое «контейнеров». Этот граф, построенный на основе медицинских онтологий и классификаторов, может автоматически обрабатываться СППВР для генерации персонализированных подсказок непосредственно во время работы врача с электронной медицинской картой.

Предлагаемый на основе онтологического моделирования подход позволяет, во-первых, интегрировать КР в рабочий процесс врача (СППВР сможет автоматически анализировать данные пациента из и предлагать релевантные рекомендации), во-вторых, повысить персонализацию лечения, за счет автоматического анализа множества индивидуальных параметров пациента при принятии решения, в-третьих, облегчить навигацию по КР, так как структурированный формат упрощает поиск нужной информации и понимание взаимосвязей между различными рекомендациями, наконец, в-четвертых, обеспечить актуальность знаний (процесс обновления МКР при появлении новых версий рекомендаций может быть в значительной степени автоматизирован).

Предложенная методология была успешно протестирована на примере актуальных КР по кардиологии, на облачной платформе IACPaaS был реализован прототип СППВР. Перевод КР в машиночитаемый формат – это стратегический шаг от цифрового архива документов к интеллектуальным помощникам, которые экономят время врача, снижают количество ошибок и способствуют строгому следованию принципам доказательной медицины у постели каждого пациента.

Ключевые слова:	клинические рекомендации; машиночитаемые клинические рекомендации; машиночитаемость текста; онтологическое моделирование; цифровое здравоохранение; большие языковые модели.
Финансирование:	работа выполнена в рамках государственного задания ИАПУ ДВО РАН, тема № FFW-2021-0004 (графовое представление знаний и документов на платформе IACPaaS) и при поддержке Минобрнауки России, тема № FZNS-2023-0010 (методы применения графовых знаний при решении задач планирования лечения и мониторинга).
Для цитирования:	Грибова В.В., Шалфеева Е.А., Петряева М.В., Окунь Д.Б. Интеграция клинических рекомендаций в инструменты цифрового здравоохранения: онтологическое моделирование. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):36–49. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-36-49

Integration of Clinical Guidelines into Digital Healthcare Tools: Ontological Modeling

Gribova V.V.^{1, 2}, Shalfeeva E.A.^{1, 2}, Petryaeva M.V.^{1, 2}, Okun D.B.¹

¹ Institute of Automation and Control Processes Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences (IACP FEB RAS), 5, Radio str., Vladivostok, 690041, Russian Federation

² Far Eastern Federal University (FEFU), Vladivostok, Russian Island, Ajax, 10, Russian Federation

Abstract

Modern clinical guidelines (CGs), serving as the foundation of evidence-based medicine, predominantly exist in text document formats (PDF, DOC). It makes them difficult to automatically process and integrate into Medical Information Systems (MIS) and Clinical Decision Support Systems (CDSS). Physicians are forced to manually search for, analyze, and apply these recommendations, which is time-consuming process and increases the risk of missing important details. To solve this problem, the authors present a practical methodology for converting text-based CGs into machine-readable clinical guidelines through the application of ontological modeling. The key idea consists of a two-level model for their representation. The external level (for physicians) is a hierarchically structured text, familiar and convenient for reading and analysis. Key elements of this structure are “data containers,” which clearly describe observations, interventions, and the conditions for their application. The internal level (for computer systems) is a formalized knowledge graph into which the content of the “containers” is transformed. This graph, built upon medical ontologies and classifiers, can be automatically processed by a CDSS to generate personalized prompts directly during a physician's work with the Electronic Health Record (EHR).

The proposed approach, based on ontological modeling, allows for:

Firstly, integrating CGs into the physician's workflow (the CDSS can automatically analyze patient data and suggest relevant recommendations).

Secondly, enhancing treatment personalization through the automatic analysis of multiple individual patient parameters during decision-making.

Thirdly, facilitating navigation through CGs, as the structured format simplifies the search for needed information and understanding of the relationships between different recommendations. Fourthly, ensuring knowledge relevance (the process of updating machine-readable CGs when new guideline versions appear can be largely automated).

The proposed methodology has been successfully tested on relevant CGs in cardiology, and a CDSS prototype was implemented on the IACPaaS cloud platform. Converting CGs into a machine-readable format is a strategic step from a digital document archive to intelligent assistants that save physician time, reduce error rates, and promote strict adherence to the principles of evidence-based medicine at each patient's bedside.

Despite their importance, modern clinical guidelines do not contribute to the automation of clinical activities. They are presented in text formats, such as PDF and DOC, which limits their use in digital healthcare. This lecture presents a methodology for creating machine-readable clinical guidelines (MCG) to integrate them into medical decision support systems and medical information systems. The authors propose a two-level ontological model that includes an external-level ontology, which is a representation of MCGs in the form of hierarchically templated texts for doctors, and an internal-level ontology, which is a formalized knowledge graph for machine processing. The authors use a hybrid approach to create MCGs, combining the creation of structured MCGs by specialists with the use of large language models for formalization.

Keywords:	clinical guidelines; machine-readable clinical guidelines; machine readability of text; ontological modeling; digital healthcare; large language models.
Funding:	the work was performed within the framework of the state assignment of the IACP FEB RAS, topic № FFW-2021-0004 (graph representation of knowledge and documents on the IACPaaS platform) and with the support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, topic No. FZNS-2023-0010 (methods of applying graph knowledge in solving treatment and monitoring tasks).
For citation:	Gribova V.V., Shalfeeva E.A., Petryaeva M.V., Okun D.B. Integration of clinical guidelines into digital healthcare tools: ontological modeling. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):36–49. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-36-49

Введение

Современные клинические рекомендации (КР) представляют собой важнейшее средство обеспечения единых подходов к диагностике, лечению и профилактике заболеваний, что способствует повышению качества и безопасности медицинской помощи [1, 2]. Они базируются на принципах доказательной медицины и включают систематизированные данные, охватывающие все этапы оказания помощи – от первичной диагностики до реабилитации [3, 4]. Несмотря на рекомендательный статус, КР служат основой для принятия клинических решений, как в государственных, так и в частных медицинских учреждениях [5, 6].

Традиционные текстовые КР неудобны при работе с пациентом из-за сложности поиска необходимой информации. Текущие версии КР не предназначены для автоматизированной обработки и не могут быть напрямую интегрированы в медицинские информационные системы (МИС) или системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР). Это значительно ограничивает их практическую ценность в условиях активного развития цифрового здравоохранения [7].

Как показано в работе [8], оцифровка клинических рекомендаций и их представление в виде бизнес-процессов диагностики и лечения пациентов позволяют выявить «зоны неопределенности», которые не видны при текстовом изложении. Такой подход не только повышает качество клинических рекомендаций, но и обеспечивает их машиночитаемость, что критически важно для интеграции в медицинские информационные системы, хотя и не решает полностью проблему их автоматизированной обработки. Следует отметить, что авторы ограничиваются созданием оцифрованного документа, ориентированного преимущественно на восприятие человеком, а не на полноценную машинную интерпретацию. В работе не показана связь бизнес-процесса маршрута пациента с оцифрованными тезис-рекомендациями (Т-Р).

Авторы указывают, что работа над переводом в машиночитаемый вид каждого Т-Р позволяет экспертам дополнительно рассмотреть целесообразность включения той или иной информации в КР [8]. При этом акцент делается на сопоставлении с нормативной справочной информацией (что принципиально важно!), но не на сопоставлении с отношениями между понятиями (например, связи цели лечения с применяемыми средствами). Без этого «погрузить сведения в информационную систему» можно, но можно ли гарантировать машиночитаемость при поддержке выбора решений человеком? Также не показан результат сопоставления Т-Р с нормативной справочной информацией. В работе сделан акцент на (под) этапах оказания медицинской помощи и их оценке. Хотя этап лечения чаще привлекает внимание практикующих врачей, он не рассматривается более подробно.

Внедрение машинопонимаемых клинических рекомендаций (МКР) является не просто технологическим трендом, а стратегической необходимостью для современного здравоохранения, поскольку в них стремятся сосредоточить наиболее достоверные и обновляемые медицинские знания [9]. Врачу же приходится учитывать различные документы при «работе» с пациентом: от по-

следних КР и «порядка оказания медицинской помощи» до локальных протоколов и индивидуальных показателей пациента [10]. При этом известен фундаментальный парадокс цифровизации, который заключается в неразрешимом противоречии: то, что идеально структурировано для машинной обработки, становится нефункциональным и непонятным для человека и наоборот. Поэтому важен компромисс между человеком и машиной. Переход к МКР на основе онтологии медицины, классификаторов и международных кодификаторов представляется адекватным вариантом достижения такого компромисса [11, 12].

Известны различные методы, которые могут использоваться для формализации КР [13–15]: логико-онтологические модели (SAGE, SNOMED CT, UMLS, OpenEHR), декларативные и исполняемые языки (ArdenSyntax, Asbru, PROforma, GLIF), а также современные стандарты на базе FHIR и NLP-методы. Одной из проблем в них является фрагментированность решений. Например, системы на основе GLIF и ArdenSyntax демонстрируют эффективность для отдельных задач, но не обеспечивают комплексного охвата всех аспектов клинических рекомендаций. Попытки извлечения знаний и интеграции их с электронными медицинскими документами требуют сложной адаптации [16].

Онтологическое моделирование в медицине

Онтологическое моделирование в медицине представляет собой процесс создания формализованного представления знаний медицинской предметной области, которое позволяет структурировать и организовывать информацию о заболеваниях, симптомах, лечении и других аспектах медицинской практики. В его основе лежит популярное понятие «онтология». Несмотря на то, что всем известно первоначальное определение онтологии как явное описание смысла терминов, определяющих концептуализацию в предметной области, применяют его в нескольких значениях [17, 18]. Во-первых, как словарь или тезаурус медицинской терминологии или всех названий (таковы SNOMED CT, MedDRA LOINC, RxNORM и др.), во-вторых, как семантическую сеть типовых предметных связей или отношений между категориями или концепциями (таковы UMBEL, UMLS, FMA и др.).

Второе применение данного термина устанавливает понятия, которыми пользуются специалисты-практики или эксперты (например, заболевания, наблюдения, измерения, лекарства, дозы, анатомические структуры, ...) и их зависимости (например, «вызывает», «влияет», «проявляется», «лечится», «является частью», ...). Эти понятия и связи-зависимости, по сути, являются «языком общения» и позволяют создавать понятные специалистам (выражаемые в привычных терминах) документы, базы знаний, методические материалы, тексты и речи для обмена знаниями и опытом [19, 20].

Для создания цельных описаний или документов удобнее пользоваться не наборами типовых предметных отношений между концепциями, а связывающей их единой смысловой сетью или графом (часто – древовидной структурой). Такие структуры давно созданы¹ [21], но постоянно совершенствуются. Например, единая структура электронной медицинской карты хранит результаты ам-

¹ Методические рекомендации по разработке и актуализации клинических рекомендаций, Проект, 2017. URL: <https://www.cito-priorov.ru/upload/iblock/ee5/12icmdzkr1l79z5vgtt8ly8yx06dbmgj.pdf> (03.02.2025).

булаторного или стационарного обследования, медицинских осмотров, историю обращений пациента в разные учреждения, обеспечивает заполнение данных о любом пациенте по единому шаблону, облегчая и написание, и чтение информации. А структура связывания понятий для описания патогенеза произвольного заболевания, его клинической картины, способов восстановления здоровья дает возможность лаконично и недвусмысленно формировать знания, которыми пользуются врачи.

Рационально ввести понятие уровня моделирования, чтобы указывать на тип реципиента: для обработки человеком – внешний уровень, для компьютерной обработки – внутренний. На внешнем уровне модели частично сохраняются правила написания текстов, но крупные узлы (блоки) утверждений отделены их смыслом (например, причина отделена от следствия). На внутреннем уровне узлы более мелкие, это узлы-понятия (вещество, показатель, метод измерения, значение, ...). Они человеку тоже понятны, но уже неудобны для восприятия и обработки, а компьютерной программе дают возможность точной интерпретации. Узлы именно такого типа последние десятилетия используются для поддержки принятия решений, интеграции информационных систем и проведения исследований².

Хотя такие стандарты, как SNOMED CT и HL7 FHIR, предлагают основы для структурирования медицинских знаний, их применение в реальных клинических сценариях остается ограниченным. В последние годы перспективным направлением считается гибридизация методов, сочетающих формальные онтологии с технологиями искусственного интеллекта (NLP, машинное обучение). Однако подобные решения пока находятся на стадии пилотных внедрений и требуют дальнейшей доработки для широкого применения. Таким образом, несмотря на наличие инструментов формализации, их практическое использование ограничено проблемами стандартизации, интероперабельности и автоматизации обновления. Это создает необходимость новых подходов, которые обеспечат «бесшовную» интеграцию МКР в клиническую практику.

Мы хотим представить читателям описание нового подхода и новой методологии создания МКР. Для преодоления конфликта между строгостью формализации и удобством восприятия предлагается использовать два взаимосвязанных формата: 1) удобный для понимания врачом; 2) доступный для понимания и обработки компьютерной программой.

Методология предусматривает интеграцию актуальных медицинских знаний из МКР в СППВР или МИС. Результаты могут быть использованы для совершенствования КР, повышения их технологической совместимости и эффективности применения в цифровом здравоохранении.

Анализ содержания и структуры текстовых клинических рекомендаций

Тексты современных КР формируются в соответствии с методиками и требованиями к их структуре и содержанию [22–24]. Несмотря на это, в текстах ранее разработанных КР (2020–2022 гг.) имеется неоднозначность информации, неконкретность рекомендуемых действий, несогласованность текста; встречаются сложные для понимания формулировки. При использовании их опытным врачом это не приводит к ошибкам, т. к. «накладывается» на знания человека. Но это является помехой для применения электронными консультантами и для интегрирования в медицинские информационные системы. В КР редакции 2024 г. клинические материалы представлены в более формализованном виде, но недостаточном для автоматической обработки с генерацией знаний для использования в СППВР³. В данной редакции КР проведено четкое смысловое разделение на разделы с внутренней структуризацией. Каждый раздел играет свою роль в том или ином процессе оказания медицинской помощи, помогая повысить ее качество.

В разделе «Этиология и патогенез заболевания или состояния» указаны типичные причины и патофизиологические механизмы заболевания, их последствия, перечисляются более редкие известные причины, что может применяться при оценке рисков и прогнозировании. В разделе «Эпидемиология заболевания» приводится статистическая информация, в т. ч. о прогнозах пациентов на разных стадиях болезни. Раздел «Инструментальные диагностические исследования» содержит инструкции по выполнению исследований указанным видам пациентов. Раздел «Лечение» пишется с учетом «Шаблона клинических рекомендаций (версия 3.0)» от Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России: все рекомендации по применению медицинских вмешательств излагаются в формате кратких тезисов-рекомендаций; каждый тезис-рекомендация отвечает на следующие вопросы: «Что? Кому? В каких целях?». Инструкции сопровождаются ссылками на публикации с доказательствами и исследованиями⁴.

В КР редакции 2023–2024 гг. соблюдается выделение рекомендаций-инструкций (РИ), передающих нечто важное, с оценкой достоверности и убедительности, в частности, уровнем достоверности доказательств (УДД) и пакетом литературных ссылок. Данный подход отлично показал себя для анализа информации клиницистами, но недостаточен для формализации. Для разных РИ характерна разная степень «обязательности» инструкций: некоторые РИ надо применять, другие – применять можно (или надо сделать выбор из нескольких возможных).

Пример первого типа: «у пациентов с хронической сердечной недостаточностью рекомендуется использовать ультразвуковой метод дисков с определением

² Комаров Ю.И., Храповицкая Е.Ю., Яковлева О.А., Складов А.О., Рогачев М.В. Правила разработки методических рекомендаций по внедрению методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации: учеб. пособие / под ред. А.М. Беляева. Санкт-Петербург: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; 2022:37. URL: https://www.niioncologii.ru/experts/regions/methodological_guidelines_methods_2022.pdf (03.02.2025).

³ Рубрикатор клинических рекомендаций по заболеваниям (МКБ-10) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Методические руководства по нозологиям. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/clin-rec> (03.02.2025.)

⁴ Материалы для разработки клинических рекомендаций (Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России): Интернет-ресурс (сайт). URL: <https://rosmedex.ru/recommendations> (05.03.2025).

объёмов левого желудочка в четырехкамерной и двухкамерной позициях». Примеры второго типа – чередование нескольких одинаково написанных тезисов (начало каждого – «пациентам для снижения риска госпитализации и смерти при отсутствии противопоказаний рекомендуется...») с разным медикаментозным назначением (в первой РИ – «...валсартан+сакубитрил», в следующей – «антагонисты альдостерона», и т.п. – в дальнейших). Такая формулировка КР рассчитана на то, чтобы врач понял, что у него есть право выбрать один вид лечения из рекомендованных, к которому у пациента нет противопоказаний.

Часто в тексте вместо конкретных указаний специалисту или алгоритмов содержатся достаточно объемные данные рекомендательного характера с отсылкой к научной литературе. Имеется значительная доля обзорно-напоминательного или поясняющего текста, не представляющего собой инструкций к применению/выполнению. Пример такого текста: «Снижение смертности и числа госпитализаций является главным критерием эффективности терапевтических мероприятий. Как правило, это сопровождается реверсией ремоделирования ЛЖ и снижением концентраций натрийуретических пептидов...». Такие фрагменты текста не должны переводиться в машинопонимаемое представление, они не предназначены для выработки решений в информационных системах.

Тексты отдельных КР содержат много неточных, неконкретных действий и рекомендаций. Примером неточностей является совет по проведению диагностических манипуляций без конкретизации диапазона значений исследуемого признака: «Всем пациентам с АГ для выявления электролитных нарушений и дифференциального диагноза с вторичной АГ рекомендуется исследование уровня калия и натрия в крови» с уточнением в комментариях: «...в связи с доказанной взаимосвязью между уровнем калия и натрия сыворотки крови и уровнем АД». Здесь отсутствует указание на совместность влияния исследуемых электролитов, нет конкретизации значений данного влияния (прямое, обратное).

Использование неточных формулировок встречается в определении целей проводимой терапии. Например, в КР «Артериальная гипертензия у взрослых» есть фрагмент: «Пациентам с ХСНнФВ («хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса») и стойкими явлениями рекомендованы диуретики с целью устранения застойных явлений и уменьшения выраженности симптомов и признаков сердечной недостаточности». В нем отсутствует ясность в определении диагностируемых критериев застойных явлений и перечень значимых симптомов и признаков сердечной недостаточности с указанной динамикой параметров, которые позволяют определить эффективность проводимой терапии.

В КР могут использоваться многозначные слова в расчете на читателя-врача. Например, глагол «исключить» имеет несколько смыслов (как удалить, так и проверить – «нет ли»), что может стать помехой при компьютерной обработке текста во фрагменте: «Всем пациентам с АГ для исключения сопутствующей патологии рекомендуется исследование ...». Цель «исключение сопутствующей патологии» может быть семантически простой, либо иметь в виду разные варианты заболеваний при дифференциальной диагностике.

Следовательно, ряд текстов КР непригодно к непосредственному семантическому анализу по некоторым

описанным причинам. Однако, наличие 20–30% пригодных к формализации КР дает основание надеяться, что для перевода в МКР эти документы могут быть написаны (или переписаны) более аккуратно. КР, в текстах которых отсутствует ясность, должны быть конкретизированы для их использования программными средствами.

Прочтение раздела «Лечение» в документах по разным нозологиям и сопоставление аналогичных параграфов на единство стиля, на соблюдение принципа «Что? Кому? В каких целях?», сравнение уровней подробности и конкретности дает возможность классифицировать РИ. Результатом анализа раздела «Лечение» существующих современных КР стала следующая классификация РИ:

- простая инструкция (в формате «Что? Кому? В каких целях?»);
- многошаговая инструкция (или алгоритмическая);
- продолжение инструкции, сформулированной ранее;
- инструкция по наблюдению;
- полезное для чтения человеком:
 - о напоминающее или образовательное;
 - о пояснение про проведенное исследование;
 - о пояснение по персонификации;
 - о пояснение к рекомендации про нежелательный эффект;
- полезное в другом разделе/месте;
- пожелание/запрос пациента;
- предупреждения;
- лишнее.

Очевидно, что лишь часть из них являются «инструкциями к действию».

Для каждого вида предложений-тезисов, которые содержат «инструкции к действию», может быть предложен формат для единообразного, систематичного их написания (вместо произвольного изложения знаний) – требуется определить семантические структуры, достаточные для переноса в них содержания таких РИ без потери смысла.

Метод структурирования текстовых клинических рекомендаций

Анализ множеств РИ из раздела «Лечение» документов по разным нозологиям на соблюдение принципа «Что? Кому? В каких целях?», уровня подробности и конкретности позволяет сформулировать путь для перехода от произвольного изложения знаний к системному. Определена иерархическая структура, достаточная для содержания текста отдельной РИ из уже существующих современных КР, раздел «Лечение». Предлагается формировать каждую отдельную инструкцию иерархично, с нацеленностью на полноту: группирующий узел имеет важные части с элементами наполнения, классифицированными по виду. Сами инструкции сгруппированы тематически.

Часть «Кому?» может быть детализирована достаточно глубоко: не только особенности пациентов, но и стадия рассматриваемого варианта течения болезни. Часть «Кому?» может определять категорию пациентов, исходя из разной степени детализации описания и произвольного числа комбинаций признаков. Могут рассматриваться стадии заболевания, варианты течения, анамнез болезни или госпитальный анамнез, различные этапы лечебно-диагностического процесса, порядок медицинских манипу-

лений с возможным указанием интервалов между ними, достижение определенных состояний и степени тяжести. Могут учитываться обстоятельства развития организма, измеряемые показатели состояния, факты анамнеза (наличие аллергии, примененные ранее воздействия на пациента, фоновые болезни и т.п.).

Иногда имеют значение условия на способ измерения показателя: инструмент, время, место. Учитывая это, можно ввести общую содержательную структуру части «Кому?»: категория/группа заболевших по протеканию заболевания, категория по фоновым болезням и обстоятельствам, условие на состояние организма, категория по показателю состояния, условие на значение, условие на измерение показателя.

Часть «Что?» обычно содержит указание способа или средств лечения. Она часто может быть не конкретна, а всего лишь «побудительна» (типа «начать лечение»). В этом случае она требует конкретики, которая может оказаться «последующей или предшествующей» или даже подразумеваемой читателем. Уточнением части «Что?» обычно являются режимы проведения лечения. Дополнением являются возможные эффекты от воздействий. Учитывая это, можно ввести общую содержательную структуру части «Что?»: очередное действие, инструмент, вещество/средство, способ/режим.

Явно указываемая часть «В каких целях?» в РИ бывает двух видов: либо объясняющая назначение лечения, либо измеряющая достигаемую цель. «Достижимая» цель подразумевает процедуру контроля или проверки ее достижения, т.е. в инструкциях явно указывается, что надо делать, пока не достигнуто желаемое значение показателя. Формирование всех конкретных РИ по шаблону вида «Что? Кому? В каких целях?» имеет два выигрышных аспекта: 1. инструкции легче отыскивать в общем тексте документа; 2. инструкции легче переводить в машиночитаемый (цифровой) вид.

Использование более глубокой структуризации частей «Кому?» и «Что?» при написании РИ облегчает задачу обучения большой языковой модели (LLM) по переводу текстов в машиночитаемый формат [25].

Общий подход к структурированию машиночитаемых клинических рекомендаций

Человекочитаемый формат структурирован в виде вложенного набора «контейнеров» с текстом на естественном языке (адаптированном для клиницистов).

Машиночитаемый формат представляет собой формализованную сеть понятий (граф знаний), где узлы – концепты (элементы смысла предметной области), а дуги – типизированные связи, определяемые онтологией медицинской предметной области. Методология создания МКР требует соблюдения следующих ключевых принципов:

- создание двух связанных предметно-ориентированных онтологий как базиса для создания всех КР;
- раздельная разработка человекочитаемого и машиночитаемого представлений с сохранением семантической эквивалентности между уровнями;
- обеспечение согласованности при обновлении любого из представлений;
- использование единого терминологического справочника с четко определенными семантическими связями.

Человекочитаемый уровень КР принципиально отли-

чается от обычного текстового документа по структуре и организации информации:

- формат представления: иерархическая/сетевая структура узлов и связей между ними вместо традиционного линейного текста с разделами и подпунктами;
- связность информации: четкие визуальные/логические связи между блоками вместо неявных семантических ссылок между разделами в традиционном тексте;
- возможности навигации: переход между концептами предметной области по явно обозначенным связям с учетом их типа вместо механического скроллинга, либо поиска по ключевым словам в традиционном тексте.

Для формирования интерпретируемых описаний сложно устроенных медицинских областей имеет смысл использовать онтологический подход, который обеспечивает смысл и понятность представляемых знаний. С целью перехода к МКР авторами разработана связанная пара предметно-ориентированных онтологий: онтология первого уровня для представления знаний в структурированном виде (человекочитаемом) и онтология второго уровня для преобразования структурированных знаний в формализованное представление (машиночитаемый формат).

Для обеспечения связности онтологий используются графы двух типов: граф контейнеров содержит связи, достаточные для выражения экспертных утверждений на естественном языке; граф знаний содержит термины, связи, утверждения, достаточные для логических рассуждений в ситуациях, требующих принятия решения. Авторами также разработан инструмент контекстного употребления терминов из стандартизированных классификаторов и международных кодификаторов.

Общая модель онтологического комплекса, позволяющего создавать машиночитаемые ресурсы медицинских знаний, представлена на рисунке 1.

Модель включает двухуровневый процесс обработки информации КР для ее преобразования в структурированный и/или формализованный вид. Это преобразование может осуществляться двумя основными способами:

- Экспертный метод – предполагает непосредственное участие специалистов предметной области, которые вручную, с помощью соответствующих редакторов, формируют знания в структурированном и/или формализованном виде.

- Автоматизированный метод – основан на последовательном применении современных технологий обработки естественного языка и машинного обучения. Именно этот способ мы предлагаем использовать.

На первом этапе с помощью библиотеки spaCy выполняется лингвистический анализ текстов: токенизация, выделение именованных сущностей и определение синтаксических зависимостей. Это позволяет выявить базовые структурные элементы и подготовить текст для более глубокого анализа. Затем подключение модели BERT обеспечивает понимание контекстуальных связей между терминами, что особенно важно для корректной интерпретации медицинских формулировок. Для финального преобразования в граф знаний используется специально дообученная LLM. Процесс дообучения включает адаптацию модели к медицинской терминологии и онтологической структуре для повышения точности извлечения данных. Модель анализирует предварительно обработанный текст, идентифицирует ключевые элементы лечения (препараты, дозировки, показания) и формирует форма-

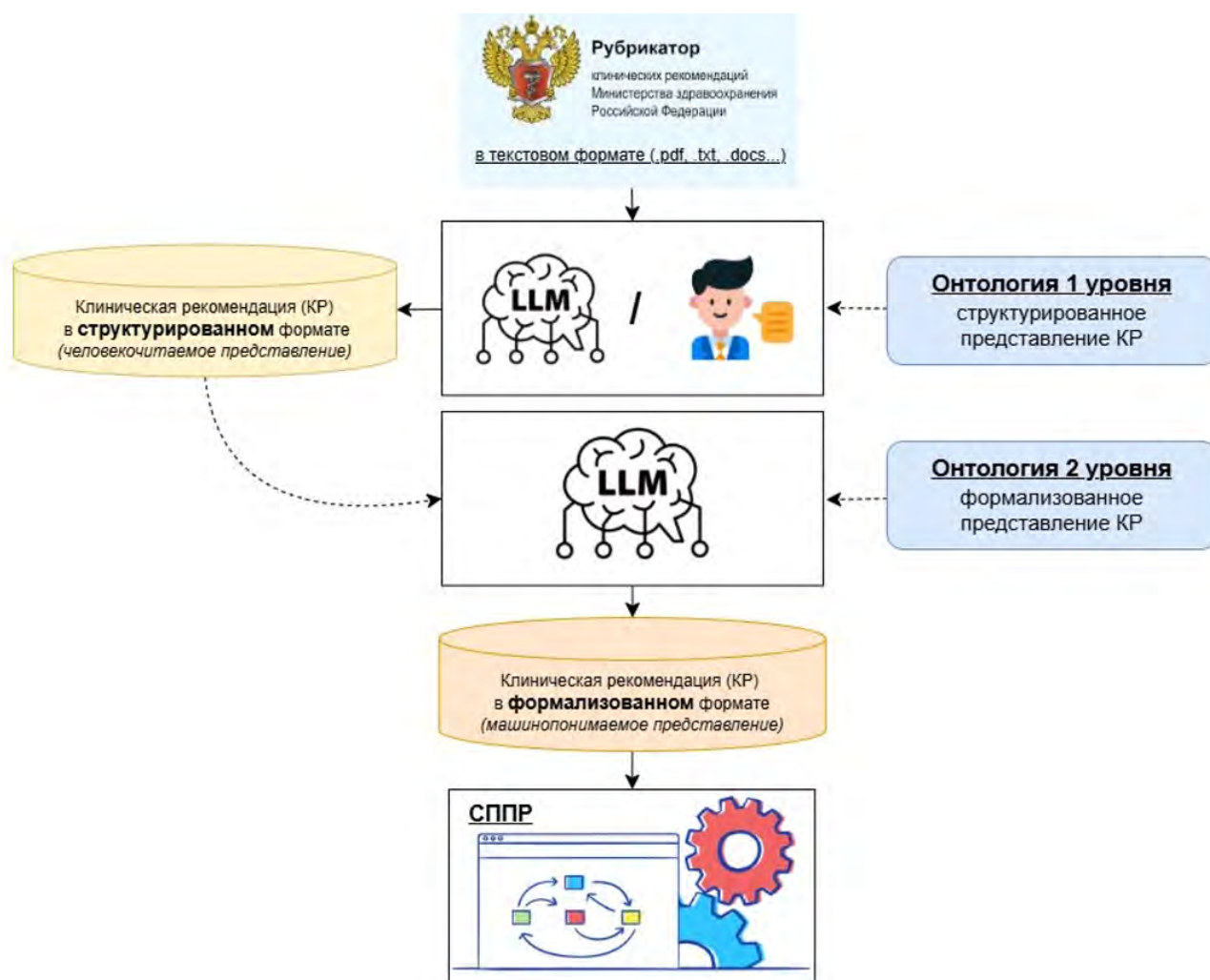


Рис. 1. Общая модель создания машинопонимаемых медицинских знаний
Fig. 1. A common model for creating the machine-understandable medical knowledge

лизованное представление в соответствии с онтологией. Особое внимание уделяется разработке оптимальных промптов, которые направляют LLM на корректную формализацию информации в соответствии с онтологическим шаблоном.

В полученных графах знаний каждый узел представляет медицинскую сущность (например, конкретный препарат), а связи отражают правила его применения (дозировки, комбинации, противопоказания). Работы в данном направлении не завершены и направлены на повышение эффективности извлечения и формализации информации. Детализированное представление предложенного авторами подхода, полученные результаты приведены в работе [26].

Онтология первого уровня

Данная онтология разработана для структуризации знаний из основных разделов КР:

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию.
2. Диагностика заболевания или состояния.
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию.
4. Медикаментозная реабилитация.
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.

Онтология раздела «1. Краткая информация по заболеванию или состоянию» включает наборы онтологических терминов для подразделов. Приведем примеры некоторых подразделов. Подраздел 1.1 «Определение заболевания или состояния» содержит следующие понятия: Заболевание или состояние, Определение (контейнер данных), Особенности использования, Особенность (контейнер данных), Критерии для использования термина, Критерий (контейнер данных). Подраздел 1.2 «Этиология и патогенез заболевания или состояния» включает термины: Этиологические факторы (причинные), Предрасполагающие факторы (факторы риска), Фактор, Имя фактора, Значение фактора, Особенности, Особенность фактора (контейнер данных), Условия, Условие (контейнер данных), Звенья (этапы, стадии, фазы) патогенеза, Звено (этап, стадия, фаза) (контейнер данных), Особенность течения (контейнер данных) и др. Онтология для разделов «2. Диагностика заболевания или состояния» и «3. Лечение» разработана с учетом «Шаблона клинических рекомендаций (версия 3.0) от Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России. Использован основной принцип для представления информации практикующему врачу в виде кратких тезисов – рекомендаций в формате «Что? Кому? В каких целях?».

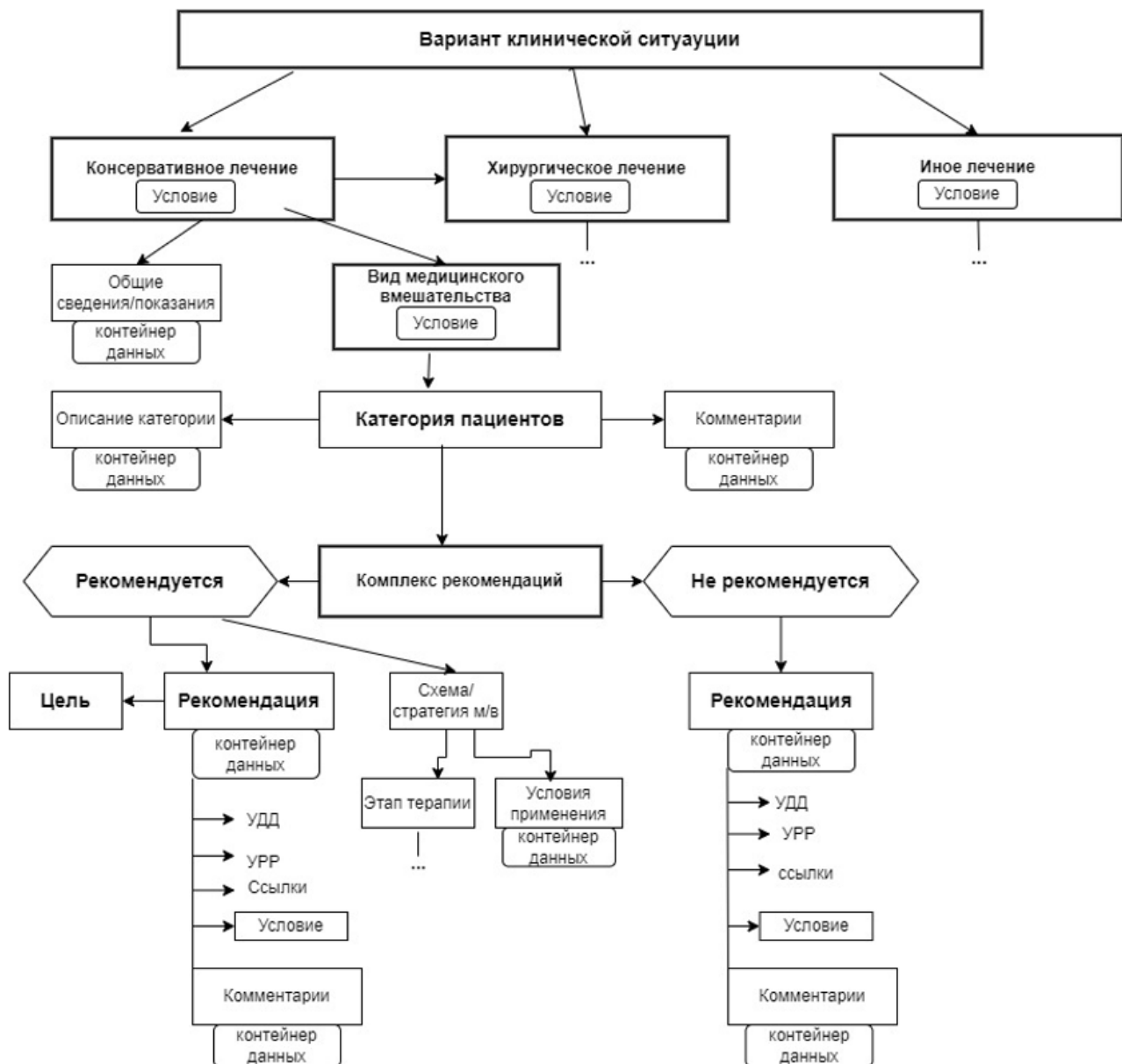


Рис. 2. Фрагмент онтологии первого уровня раздела «Лечение»
Fig. 2. Fragment of the ontology of the first level of the "Treatment" section

Приведем пример описания онтологии раздела «3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения». Основные онтологические понятия для описания следующие: Вариант клинической ситуации, Метод медицинского вмешательства, Вид медицинского вмешательства, Общие сведения/показания (контейнер данных), Категория пациентов, Комплекс рекомендаций, Условие, Уровни достоверности и убедительности, Комментарии, Ссылки.

Вариант клинической ситуации – это описание болезни, состояния или группы состояний с некоторыми общими характеристиками, дающие возможность описать большое число различных, но редко встречающихся состояний, сочетанных, коморбидных состояний, а также состояний с дополнительной клинической картиной. Методы медицинского вмешательства определены согласно разработанному шаблону: консервативное, хирургическое, иное. Вид медицинского вмешательства включает

в себя описание множества направлений, зависящих от целей, задач лечения, техники, инструментария (в хирургии: диагностическая хирургия, лечебная, имплантация, восстановительная, минимально инвазивная, паллиативная и др., в терапии: лекарственная, фитотерапия, иммунотерапия и др.).

Понятие Категория пациентов описывает возраст, пол, сопутствующую патологию или особое состояние группы пациентов (например, пожилые и долгожители, беременные, спортсмены и др.). Комплекс рекомендаций включает описание разделов: «Рекомендуется», «Не рекомендуется». Раздел «Рекомендуется» включают следующие понятия: Описание рекомендации (контейнер данных), Цель медицинского вмешательства, Схема/стратегия медицинского вмешательства, с описанием Этапа вмешательства, Описания фармакологической группы (ФГ), Комплекса лекарственных средств (ЛС), Условий к применению ЛС и Условий перехода к следующему этапу. Фрагмент онтологии приведен на рисунке 2.

Онтология второго уровня

Данная онтология представляет собой структуру, идентичную онтологии первого уровня, но с детализацией контейнеров данных. Контейнер данных (рис. 3) формируется как комплекс Наблюдений с возможностью качественного или количественного описания в виде простого или составного представления. Для решения вопросов оптимизации и персонификации предусмотрен многоуровневый комплекс условий, контролирующих возможность проведения медицинских мероприятий.

Контейнер условий представляет собой набор наблюдений, описывающий некоторое представление клинической картины, при которой возможен переход на данный онтологический уровень. Условие предоставляет возможность альтернативных вариантов перехода на следующий уровень иерархии, содержащий ряд критериев. Они могут быть представлены в виде Группы критериев либо Множества групп критериев, достаточных для решения о выполнении заявленных условий с учетом элементов логической связи.

Процесс терапии представляет собой комплекс последовательных мероприятий по достижению максимально возможного эффекта и определяется элементами, описывающими правила проведения терапии. Он имеет вид некоторого множества многоэтапных схем терапии, в которых заложена строгая последовательность применения ЛС.

На рисунке 4 показан фрагмент онтологии второго уровня от понятия Этап терапии (рис 2), который состоит из комплекса последовательных мероприятий по достижению максимально возможного эффекта от терапии и определяется элементами, описывающими правила про-

ведения терапии. Поясним содержание некоторых элементов онтологии.

Комплекс воздействий – элемент, объединяющий класс понятий, непосредственно описывающих процесс проведения терапии. Воздействие – вершина, позволяющая описать любой лекарственный препарат, имеющий доказанный терапевтический эффект. Блок альтернативно используемых воздействий предназначен для описания множества иных воздействий для достижения определенного результата при проведении терапии. Блок объединенных воздействий предназначен для описания множества воздействий, формирующих комплекс мероприятий для достижения определенных результатов при проведении терапии. Контроль ожидаемых побочных действий – формирование перечня ожидаемых побочных действий при проведении терапии с описанием сроков и методов контроля. Побочные действия представляются в виде клинических признаков в соответствии с терминологической базой.

Апробируя предложенную методологию, авторы провели тестирование актуальных версий КР для заболеваний сердечно-сосудистой системы, утвержденных и допущенных к применению в 2024 г.: «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы», «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы», «Митральная недостаточность», «Врожденный надклапанный стеноз аорты», «Миокардиты», «Хроническая сердечная недостаточность», «Артериальная гипертензия у взрослых».

Приведем пример тестирования КР «Артериальная гипертензия у взрослых». Сначала формализуем неструктурированный текст в частично структурированный

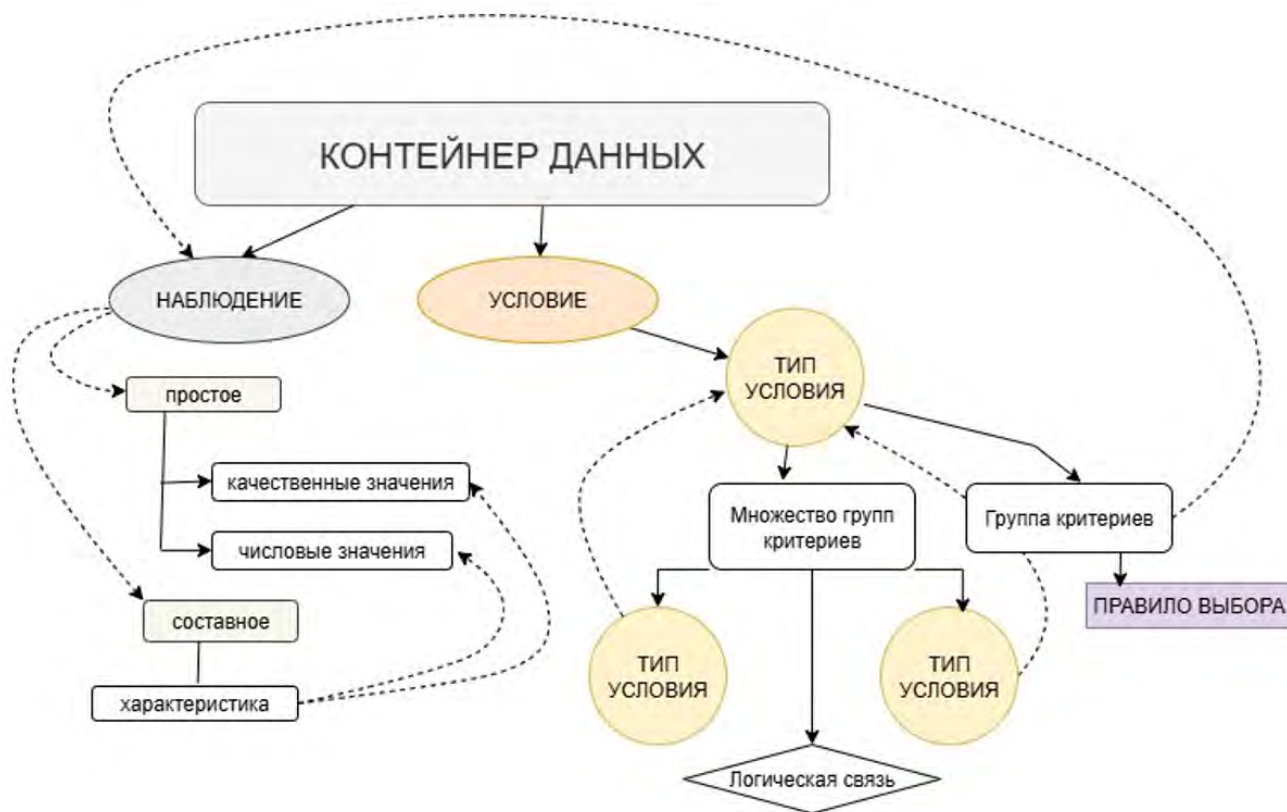


Рис. 3. Контейнер данных
Fig. 3. Data container

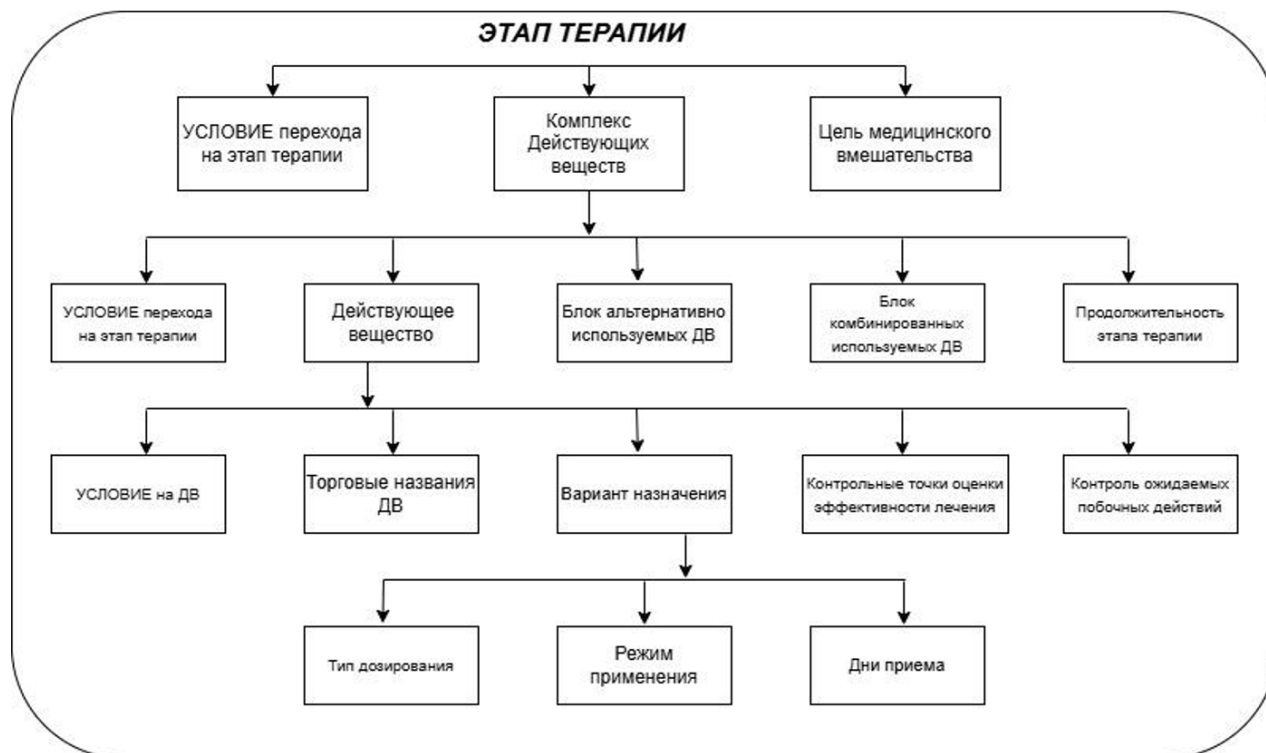


Рис. 4. Фрагмент онтологии второго уровня раздела «Лечение»

Fig. 4. Fragment of the ontology of the second level of the "Treatment" section

формат, используя онтологию первого уровня. На рисунке 5 представлен фрагмент электронного ресурса частично структурированного текста.

Затем такой иерархично организованный текст преобразуем в машиночитаемый формат, используя обученную LLM и онтологию второго уровня. Каждый семантический контейнер данных переведен в соответствующий структурированный формальный текст. На рисунке 6 представлен результат этой трансформации.

Формализация каждой вершины информационного ресурса позволяет однозначно представить описываемый клинический объект или представить условие, при котором данный объект может быть использован в рассуждениях. В качестве примера можно продемонстрировать результат формализации текстового фрагмента: «... всем пациентам с артериальной гипертензией, независимо от степени риска и возраста, при хорошей переносимости – в качестве целевого уровня снижать до 130/80 мм рт. ст. или ниже...», в виде рекомендации «3» (см. рис. 6). В данном случае речь идет об удержании цифр артериального давления в диапазоне 120–130 мм рт. ст. при обязательном отсутствии проявлений заболевания. В качестве условия выступает Группа критериев, содержащая такие наблюдения, как Головокружение, Дискомфорт в области сердца, Одышка, Ощущение жара и т.д. с качественным значением «отсутствует» для каждого наблюдения. Формализованные в таком виде знания уже можно использовать в СППВР.

Новые научные данные или уровни доказанности утверждений / рекомендаций будут отражаться в следующих версиях КР. На новом этапе цифрового здравоохранения эксперту может быть предоставлен инструмент для поиска (в человекочитаемом представлении) канди-

дата на обновление (отдельной инструкции или параграфа) и для контролируемого редактирования утверждения или инструкции. Автоматическими средствами на основе LLM будет проведено обновление ассоциированного с ними машиночитаемого представления. Другой вариант обновления документа – написание новой текстовой версии; это потребует автоматического сравнения двух версий и вычленения обновленных и добавленных фрагментов. Их трансформация в машиночитаемый уровень – ответственность тех же автоматических средств на основе LLM [27].

Проверка эффективности использования разработанных онтологий проведена на базе облачной платформы IACPaas [28]. На медицинском портале этой платформы ранее разработаны комплекс онтологий для описания знаний по диагностике, лечению и прогнозу заболеваний; базы знаний, сформированные на основе этих онтологий; сервисы-инструменты для наполнения историй болезни, их экспорта и импорта; словарь-база медицинской терминологии и наблюдений; некоторые сервисы поддержки принятия решений для кардиологии.

Для проверки достаточности структуры онтологий был реализован прототип СППВР, предлагающий пользователю-врачу гипотезы о диагнозах, рисках, лечении для выбранного медицинского документа о конкретном пациенте. Все эти решения прототип СППВР формировал на основе знаний, структурированных и формализованных в рамках предлагаемой методологии [29].

Заключение

Предложенный авторами гибридный подход сочетает структурирование текста с последующей его формализацией. За счет универсального шаблона текста, стиму-

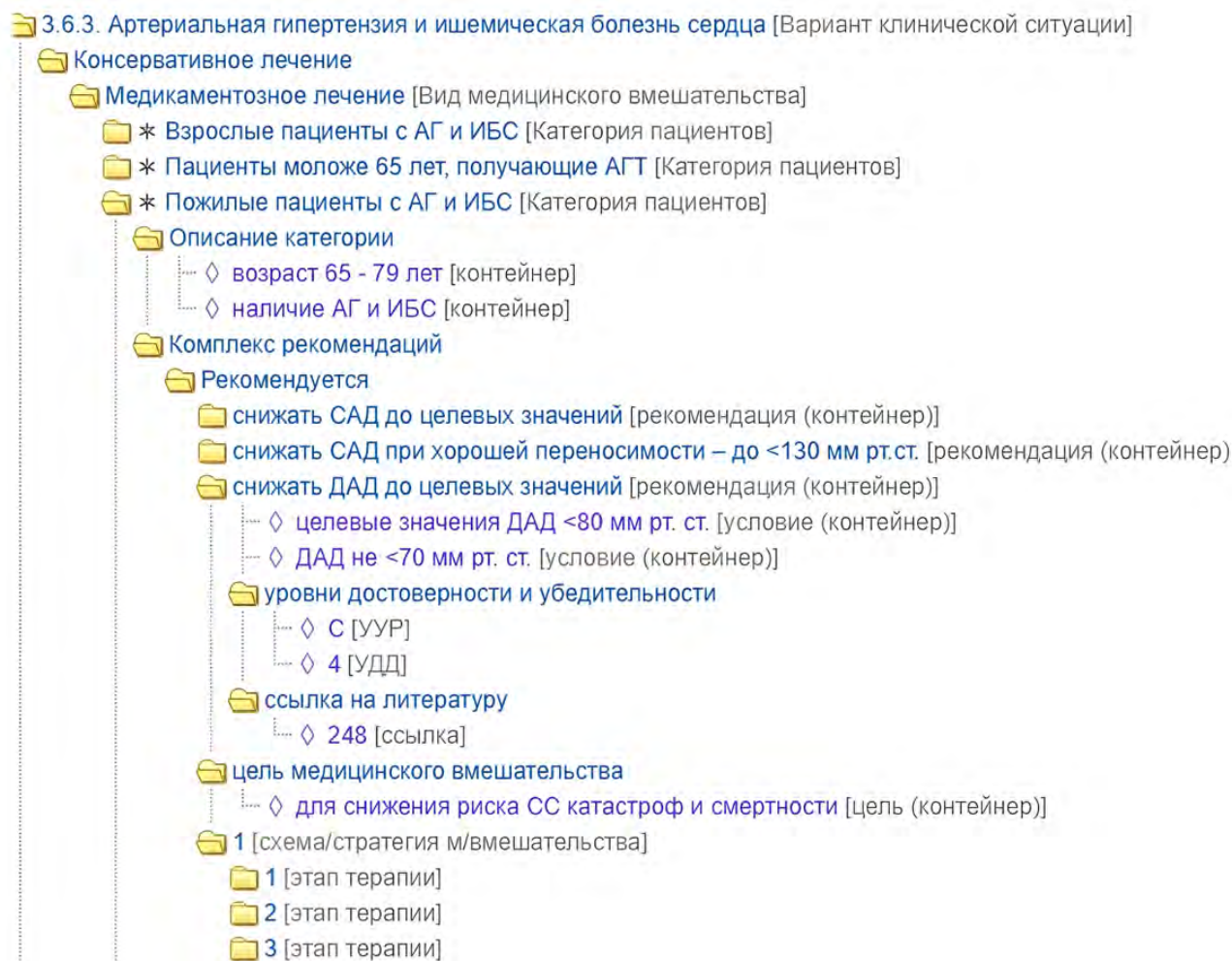


Рис. 5. Фрагмент частично формализованного текста раздела «Лечение»
Fig. 5. Fragment of the partially formalized text of the "Treatment" section

лирующего к написанию четких и полных инструкций, и единого терминологического справочника для создания инструкций формируется инфраструктура представления, которая: (а) удобна для чтения человеку, (б) оптимизирует процесс написания и обновления документа, (в) конвертируема в машиночитаемый формат. Полнота отдельной инструкции облегчает построение полноценного графа знаний, пригодного для машинной обработки.

Значительным преимуществом данного подхода является его масштабируемость: структурированный граф может быть использован как основа для различных приложений, включая СППВР и МИС. Однако внедрение подобной системы требует предварительного решения нескольких задач: разработки унифицированного стандарта представления КР в виде графа знаний; интеграции с существующими медицинскими информационными системами; обеспечения качества данных, поскольку ошибки на этапе структурирования могут привести к некорректным выводам в автоматизированных системах. Без решения указанных задач цифровизация медицины будет значительно тормозиться. Предложенный авторами подход открывает новые возможности для цифровизации раздела КР «Лечение», делая их пригодными для машинной обработки.

Дальнейшие исследования должны быть направле-

ны на оптимизацию процесса формализации, разработку инструментов верификации графов знаний и оценку эффективности их применения в реальной клинической практике. В перспективе это может привести к созданию интеллектуальных систем, способных не только предоставлять врачам актуальные рекомендации, но и динамически адаптировать их на основе новых данных.

Литература / References

1. Pournik O., Ahmad B., Despotou G., LimChoiKeung S.N., Mohamad Y., Gappa H. et al. CAREPATH methodology for development of computer interpretable, integrated clinical guidelines. Proceedings of the 10th International Conference on Software Development and Technologies for Enhancing Accessibility and Fighting Info-exclusion. 2022:7–11. <https://doi.org/10.1145/3563137.3563155>.
2. Garber J.R., Patkar V. Computer-interpretable guidelines: electronic tools to enhance the utility of thyroid nodule clinical practice guidelines and risk stratification tools. *Front. Endocrinol.* 2023;14:1228834. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1228834>.
3. Путило Н.В., Маличенко В.С. Роль клинических рекомендаций в организации оказания медицинской помощи. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2023;29(2):331–338. Putilo N.V., Malichenko V.S. The role of clinical guidelines in organizing the provision of medical care. *Problemy socialnoi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsini.* 2021;29(2):331–338. (In Russ.). <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-29-2-331-338>.



Рис. 6. Фрагмент информационного ресурса в машиночитаемом формате
 Fig. 6. Fragment of an information resource in a typescript format

4. Ватолин В.М., Сухоруких О.А., Галеева Ж.А., Лукьянцева Д.В., Бузуверова О.О., Кирсанова О.В. и др. Анализ данных о методиках клинической оценки, указанных в клинических рекомендациях, размещенных на информационном ресурсе Минздрава России «Рубрикатор клинических рекомендаций». *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018;11(1):56–63. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.1.056-063>.
Vatolin V.M., Sukhorukikh O.A., Galeeva Zh.A., Lukyantseva D.V., Buzuverova O.O., Kirsanova O.V. et al. Analysis of data on clinical assessment methods specified in clinical guidelines posted on the information resource of the Ministry of Health of Russia "Clinical Guidelines Rubricator". *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2018;11(1):56–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.1.056-063>.
5. Демкина А.Е. Эволюция цифровой медицины. Мировой и отечественный опыт. *Вестник Московского университета. Серия 21. Управление (государством и обществом)*. 2023;20(2):3–26. <https://doi.org/10.55959/MSU2073-2643-21-2023-2-3-26>.
Demkina A.E. Evolution of digital medicine. World and domestic experience. *Lomonosov Public Administration Journal. Series 21*. 2023;20(2):3–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.55959/MSU2073-2643-21-2023-2-3-26>.
6. Морозова Ю.А. Цифровая трансформация российского здравоохранения как фактор развития отрасли. *Интеллект. Инновации. Инвестиции*. 2020;2:36–47. <https://doi.org/10.25198/2077-7175-2020-2-36>.
Morozova Yu.A. Digital transformation of Russian healthcare as a factor in the development of the industry. *Intellect. Innovations. Investments*. 2020;2:36–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.25198/2077-7175-2020-2-36>.
7. Боярских А.В., Ефремов С.А., Кавлашвили О.В., Грязнов И.М. Баланс цифровой трансформации системы здравоохранения на примере вертикально интегрированных медицинских информационных систем (ВИМИС). *Национальное здравоохранение*. 2021;2(2):28–35. <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.2.28-35>.
Boyarskikh A.V., Efremov S.A., Kavlashvili O.V., Gryaznov I.M. Balance of digital transformation of the healthcare system on the example of vertically integrated medical information systems (VIMIS). *National Health Care (Russia)*. 2021;2(2):28–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.2.28-35>.
8. Прялухин И.А., Шешко Е.Л., Серяпина Ю.В., Плутницкий А.Н., Пугачев П.С., Омеляновский В.В. и др. Предложения по созданию клинических рекомендаций с учетом цифровой трансформации здравоохранения Российской Федерации. *Национальное здравоохранение*. 2024;5(2):36–47. <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2024.5.2.36-47>.
Prilukhin I.A., Sheshko E.L., Seryapina Yu.V., Plutnitskiy A.N., Pugachev P.S., Omelyanovskiy V.V. et al. Proposals for medical guidelines creation at the time of digital transformation of healthcare in Russian Federation. *National Health Care*. 2024;5(2):36–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2024.5.2.36-47>.
9. Федяева В.К., Дмитриева У.Н., Журавлева Н.И., Журавлев Н.И., Ковалева М.Ю., Коробкина А.С. и др. Нормативно-правовой статус клинических рекомендаций и их роль в системе контроля качества медицинской помощи в странах Европейского Союза, Северной Америки и Азии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(3):239–245. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.3.239-245>.
Fedyeva V.K., Dmitrieva U.N., Juravleva N.I., Juravlev N.I., Kovaleva M.Yu., Korobkina A.S. et al. Regulatory and legal status of clinical guidelines and their role in the quality control of medical care in countries of the European Union, North America and Asia. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(3):239–245. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.3.239-245>.
10. Перепеч Н.Б., Трегубов А.В., Михайлова И.Е. Анализ факторов, влияющих на знание врачами положений клинических рекомендаций по лечению хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1S):5722. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5722>.
Perepech N.B., Tregubov A.V., Mikhailova I.E. Analysis of factors influencing doctors' awareness of clinical guidelines for heart failure treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1S):5722. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5722>.
11. Бледжянц Г.А., Исакова Ю.А., Осипов А.А. Онтологический метод и инструментальный совершенствования инновационных коммуникаций как актуальный приоритет цифровизации в медицинской сфере. *Человеческий капитал*. 2020;S12(1):186–193. EDN: LPUHPK.
- Blejants G.A., Isakova Yu.A., Osipov A.A., Ontological method and tools for improving innovative communications as an urgent priority of digitalization in the medical field. *Chelovecheskiy kapital*. 2020;S12(1):186–193. EDN: LPUHPK.
12. 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. Merging medical data based on ontologies. *Ontology of designing*. 2017;7(2):145–159. (In Russ.). <https://doi.org/10.18287/2223-9537-2017-7-2-145-159>.
13. De Leo A., Bloxsome D., Bayes S. Approaches to clinical guideline development in healthcare: a scoping review and document analysis. *BMC Health. Serv. Res.* 2023;23(1):37. <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08975-3>.
14. Moazemi S., Vahdati S., Li J., Kalkhoff S., Castano L.J.V., Dewitz B. et al. Artificial intelligence for clinical decision support for monitoring patients in cardiovascular ICUs: A systematic review. *Front. Med.* 2023;10:1109411. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1109411>.
15. Savino M., Chiloio G., Masciocchi S., Capocchiano N.D., Lenkovic G., Gottardelli B. et al. A process mining approach for clinical guidelines compliance: real-world application in rectal cancer. *Front. Oncol.* 2023;13:1090076. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1090076>.
16. Зулкарнеев Р.Х., Юсупова Н.И., Сметанина О.Н., Гаянова М.М., Вульфин А.М. Методы и модели извлечения знаний из медицинских документов. *Информатика и автоматизация*. 2022;21(6):1169–1210. <https://doi.org/10.15622/ia.21.6.4>.
Zulkarneev R.Kh., Yusupova N.I., Smetanina O.N., Gayanova M.M., Vulfin A.M. Method and models of extraction of knowledge from medical documents. *Informatics and Automation*. 2022;21(6):1169–1210. (In Russ.). <https://doi.org/10.15622/ia.21.6.4>.
17. Брук Н. Медицинские онтологии для представления текстовой и графической информации. *Seria "Științe exacte și economice" Informatică*. 2013;2(62):33–38. <https://exact.studiamsu.md/wp-content/uploads/2013/01/05.-p.33-38.pdf> (26.06.2025).
Brook N. Medical ontologies for representing text and graphic information. *Revistă Științifică a Universității de Stat din Moldova. Seria "Științe exacte și economice" Informatică*. 2013;2(62):33–38. ISSN 1857-2073 33. URL: <https://exact.studiamsu.md/wp-content/uploads/2013/01/05.-p.33-38.pdf> (26.06.2025).
18. Подкольный Н.Л., Подкольная О.А. Онтологии в биоинформатике и системной биологии. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2015;19(6):652–660. <https://doi.org/10.18699/VJ15.090>.
Podkolodnyy N.L., Podkolodnaya O.A. Ontologies in bioinformatics and systems biology. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2015;19(6):652–660. <https://doi.org/10.18699/VJ15.090>.
19. Ковалев Р.И., Грибова В.В., Окунь Д.Б. Онтология представления знаний о назначении персонализированного лечения. *Онтология проектирования*. 2023;13.2(48):192–203. <https://doi.org/10.18287/2223-9537-2023-13-2-192-203>.
Kovalev R.I., Gribova V.V., Okun D.B. Ontology of knowledge representation about the appointment of personalized treatment. *Ontology of design*. 2023;13.2(48):192–203. (In Russ.). <https://doi.org/10.18287/2223-9537-2023-13-2-192-203>.
20. Грибова В.В., Окунь Д.Б. Онтология для формирования баз знаний и реализации лечебных мероприятий в медицинских интеллектуальных системах. *Информатика и системы управления*. 2018;3(57):71–80. <https://doi.org/10.22250/isu.2018.57.71-80>.
Gribova V.V., Okun D.B. Ontologies for the formation of knowledge bases and the implementation of therapeutic measures in medical intelligent systems. *Informatics and Control Systems*. 2018;3(57):71–80. <https://doi.org/10.22250/isu.2018.57.71-80>.
21. Нефедов Ю.В., Цыпленкова В.А. Основные тенденции и особенности развития медицинских онтологий. *Врач и информационные технологии*. 2018;4:6–19. EDN: YQXQSL.
22. Берестнева О.Г., Жаркова О.С., Маклакова Т.Г., Шухарев С.О. Создание онтологий в медицине с использованием программы протеги. *Информационные и математические технологии в науке и управлении*. 2017;1(5):86–93. EDN: YIXSSN.
23. De Roock E., Martin N. Process mining in healthcare – an updated perspective on the state of the art. *J. Biomed. Inform.* 2022;127:103995. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2022.103995>.

24. Енгальчев Д.Н., Ходовский А.А., Левин М.Б. Методологические подходы разработки цифровой клинической рекомендации. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучения. *Вестник ВШОУЗ*. 2021;7(3):70–81. <https://doi.org/10.33029/2411-8621-2021-7-3-70-81>. Engalychiev D.N., Kardovsky A.A., Levin M.B. Methodological approaches to the development of digital clinical recommendations. HEALTHCARE MANAGEMENT: news. views. education. *Bulletin of VSHOUZ*. 2021;7(3):70–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2411-8621-2021-7-3-70-81>.
25. Андрейченко А.Е., Гусев А.В. Перспективы применения больших языковых моделей в здравоохранении. *Национальное здравоохранение*. 2023;4(4):48–55. <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2023.4.4.48-55>. Andreichenko A.E., Gusev A.V. Prospects of using large language models in healthcare. *National Health Care (Russia)*. 2023;4(4):48–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2023.4.4.48-55>.
26. Грибова В.В., Переволоцкий В.С. Разработка графов знаний на основе больших языковых моделей для поддержки принятия решений в медицине. *Программная инженерия*. 2024;15(6):308–321. <https://doi.org/10.17587/prin.15.308-321>. Gribova V.V., Perevolotsky V.S. Development of knowledge graphs based on large language models to support decision-making in medicine. *Software engineering*. 2024;15(6):308–321. (In Russ.). <https://doi.org/10.17587/prin.15.308-321>.
27. Quer G., Topol E.J. The potential for large language models to transform cardiovascular medicine. *Lancet Digit Health*. 2024;6(10):e767–e771. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(24\)00151-1](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(24)00151-1).
28. Грибова В.В., Москаленко Ф.М., Тимченко В.А., Шалфеева Е.А. Платформа IACPaaS для разработки систем на основе онтологий: десятилетие использования. *Искусственный интеллект и принятие решений*. 2022;4:55–65. <https://doi.org/10.14357/20718594220406>. Gribova V.V., Moskalenko F.M., Timchenko V.A., Shalfeeva E.A. IACPaaS platform for developing ontology-based systems: a decade of use. *Artificial Intelligence and Decision Making*. 2022;4:55–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.14357/20718594220406>.
29. Грибова В.В., Шалфеева Е.А., Петряева М.В., Окунь Д.Б., Федоричев Л.А., Ковалев Р.И. Облачный сервис дифференциальной диагностики и назначения персонализированного лечения воспалительных заболеваний сердца. *Программные системы: теория и приложения*. 2023;14(4):141–188. <https://doi.org/10.25209/2079-3316-2023-14-4-141-188>. Gribova V.V., Shalfeeva E.A., Petryaeva M.V., Okun D.B., Fedorishchev L.A., Kovalev R.I. Cloud service for differential diagnosis and appointment of personalized treatment of inflammatory heart diseases. *Software systems: theory and applications*. 2023;14(4):141–188. (In Russ.). <https://doi.org/10.25209/2079-3316-2023-14-4-141-188>.

Информация о вкладе авторов

Грибова В.В. – разработка методологии и дизайна исследования, критическая доработка рукописи, руководство исследованием, утверждение окончательного варианта статьи. Шалфеева Е.А. – разработка дизайна исследования, концепции статьи, анализ и интерпретация полученных данных. Петряева М.В. – сбор данных, подготовка информационных ресурсов, участие в написании текста, подготовка окончательной версии текста. Окунь Д.Б. – сбор данных, подготовка информационных ресурсов, участие в написании текста, подготовка иллюстративного материала. Все авторы внесли свой вклад в работу по статье и одобрили представленную версию.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Грибова Валерия Викторовна, д-р техн. наук, чл.-корр. РАН, заместитель директора ИАПУ ДВО РАН по научной работе, главный научный сотрудник, лаборатория анализа больших данных в здравоохранении и биомедицине, ДВФУ, Владивосток, Россия, e-mail: gribova@iacp.dvo.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9393-351X>.

Шалфеева Елена Арефьевна, д-р техн. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории интеллектуальных систем ИАПУ ДВО РАН, старший научный сотрудник лаборатории анализа больших данных в здравоохранении и биомедицине, ДВФУ, Владивосток, Россия, e-mail: shalfe@iacp.dvo.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5536-2875>.

Петряева Маргарита Вячеславовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория интеллектуальных систем, ИАПУ ДВО РАН; старший научный сотрудник, лаборатория анализа больших данных в здравоохранении и биомедицине, ДВФУ, Владивосток, Россия, e-mail: margaret@iacp.dvo.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1693-4508>.

Окунь Дмитрий Борисович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории интеллектуальных систем ИАПУ ДВО РАН, Владивосток, Россия, e-mail: okdm@dvo.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6300-846X>.

Поступила 23.05.2025;
рецензия получена 23.07.2025;
принята к публикации 30.07.2025.

Information on author contributions

Gribova V.V. – development of research methodology and design, critical revision of the manuscript, research guidance, approval of the final version of the article. Shalfeeva E.A. – development of research design, article concepts, analysis and interpretation of the data obtained. Petryaeva M.V. – data collection, preparation of information resources, participation in writing the text, preparation of the final version of the text. Okun D.B. – data collection, preparation of information resources, participation in writing the text, preparation of illustrative material. All the authors contributed to the work on the article and approved the submitted version.

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

Information about the authors

Valeria V. Gribova, Dr. Sci. (Tech.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the IACP FEB RAS; Chief Research Scientist, Laboratory for Big Data Analysis in Healthcare and Biomedicine, FEPU, Vladivostok, Russia, e-mail: gribova@iacp.dvo.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9393-351X>.

Elena A. Shalfeeva, Dr. Sci. (Tech.), Leading Research Scientist, Laboratory of Intelligent Systems of the IACP FEB RAS; Senior Research Scientist, Laboratory of Big Data Analysis in Healthcare and Biomedicine, FEPU, Vladivostok, Russia, e-mail: shalfe@dvo.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5536-2875>.

Margarita V. Petryaeva, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Intelligent Systems of the IACP FEB RAS; Senior Research Scientist, Laboratory of Big Data Analysis in Healthcare and Biomedicine, FEPU, Vladivostok, Russia, e-mail: margaret@iacp.dvo.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1693-4508>.

Dmitry B. Okun, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Intelligent Systems of the IACP FEB RAS, Vladivostok, Russia, e-mail: okdm@dvo.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6300-846X>.

Received 23.05.2025;
review received 23.07.2025;
accepted for publication 30.07.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-50-56>
УДК 616.12-005.4+616.12-08.331.1]:616.132.2-004.6:612.115.12

Общий фибриноген крови и тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение как маркеры развития уязвимых атеросклеротических бляшек коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией

Суслов И.В., Пекарский С.Е., Тарасов М.Г., Манукян М.А.,
Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Зюбанова И.В., Личикаки В.А.,
Солонская Е.И., Хунхинова С.А., Баев А.Е.

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

Аннотация

Обоснование. Известно, что наиболее частой причиной острого коронарного синдрома и внезапной сердечной смерти является разрыв богатых липидами атеросклеротических поражений коронарных артерий (уязвимые, высокорисковые, нестабильные бляшки и/или диабет) с последующим тромбозом коронарной артерии. Неблагоприятное течение ишемической болезни сердца (ИБС) с развитием уязвимых бляшек с высокой точностью выявляется при интракоронарной оптической когерентной томографии (ОКТ). Принимая во внимание высокую стоимость процедуры ОКТ, актуальной задачей является поиск маркеров развития уязвимых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях по данным рутинного обследования, позволяющий разрабатывать эффективные стратегии профилактики связанных коронарных событий. У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) такими маркерами могут быть показатели системного воспаления, однако сведений по этому вопросу крайне мало.

Цель исследования: по данным рутинного лабораторного обследования выявить возможные маркеры уязвимых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у пациентов со стабильной ИБС в сочетании с АГ.

Материал и методы. В исследование включались пациенты старше 18 лет с диагнозом стабильной ИБС и показаниями к ЧКВ под контролем ОКТ (протяженные / кальцинированные / бифуркационные поражения), давшие информированное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам проводилось лабораторно-инструментальное обследование в соответствии с утвержденными стандартами оказания медицинской помощи. В исследование включено 30 пациентов в возрасте $66,5 \pm 9,2$ года (из них 17 мужчин); офисное артериальное давление (АД) $134,4 \pm 12,4 / 78,3 \pm 6,05$ мм рт. ст., (систолическое, САД/диастолическое, ДАД, соответственно); сахарный диабет 2 типа (СД2) выявлен у 30%; индекс массы тела составил $30,7 \pm 5,3$ кг/м².

Результаты. По данным ОКТ пациенты были разделены на две группы: группа 1 ($n = 19$) с выявленными по морфологическим признакам (богатое липидное ядро, расширение липидной дуги более 180° , наличие кластеров макрофагов) уязвимыми атеросклеротическими бляшками и группа 2 ($n = 11$) с атеросклеротическими бляшками без признаков уязвимости. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, уровню АД, антигипертензивной, сахароснижающей и липидснижающей терапии. Однако пациенты группы 1 имели статистически значимо более высокие уровни фибриногена ($3,39 \pm 0,86$ против $2,75 \pm 0,45$, $p = 0,038$), тромбоцитарно-лимфоцитарного соотношения ($119,2 \pm 31,9$ против $84,0 \pm 30$, $p = 0,006$) и креатинина крови ($88,3 \pm 13,2$ против $76,7 \pm 7,8$, $p = 0,014$). По данным многофакторного логистического регрессионного анализа, фибриноген крови и тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение были независимыми маркерами наличия уязвимых атеросклеротических бляшек.

Заключение. Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение и уровень фибриногена крови, определяемые в рамках рутинного обследования и отражающие повышенную активность системного воспаления, могут служить маркерами развития уязвимых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у пациентов со стабильной ИБС в сочетании с АГ.

Ключевые слова:

ишемическая болезнь сердца; артериальная гипертензия; атеросклероз; стенозы коронарных артерий; оптическая когерентная томография; фибриноген; тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение; артериальное давление; системное воспаление.

Манукян Мушег Айкович, e-mail: manukyan.musheg@yandex.ru.

Финансирование:	исследование выполнено в рамках гос. задания НИИ кардиологии Томского НИМЦ № 123051500131-6 от 15.05.2023 г.
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике (№ 232 от 26.10.2022). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Для цитирования:	Суслов И.В., Пекарский С.Е., Тарасов М.Г., Манукян М.А., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Зюбанова И.В., Личикаки В.А., Солонская Е.И., Хунхинова С.А., Баев А.Е. Общий фибриноген крови и тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение как маркеры развития уязвимых атеросклеротических бляшек коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):50–56. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-50-56

Serum fibrinogen level and platelet-to-lymphocyte ratio as predictors of vulnerable atherosclerotic plaque formation in coronary arteries in patients with coronary artery disease and arterial hypertension

Suslov I.V., Pekarsky S.E., Tarasov M.G., Manukyan M.A., Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Zybanova I.V., Lichikaki V.A., Solonskaya E.I., Khunikhinova S.A., Baev A.E.

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

Abstract

Objective. It is well-established that rupture of lipid-rich atherosclerotic lesions in the coronary arteries (referred to as vulnerable, high-risk, or unstable plaques) with subsequent coronary artery thrombosis is the most common cause of acute coronary syndrome and sudden cardiac death. Vulnerable plaques are most accurately detected using optical coherence tomography (OCT). Given the high cost of OCT, an urgent task is to search for markers of the development of vulnerable atherosclerotic plaques in the coronary arteries based on routine examination data, which will allow developing effective strategies for the prevention of associated coronary events. In hypertensive patients potential markers may include indicators of systemic inflammation, but little information is available on this topic.

Aim: To identify potential markers of vulnerable atherosclerotic plaques in coronary arteries in patients with stable coronary artery disease and hypertension based on routine laboratory testing.

Material and Methods. The study included patients >18 years old, with a diagnosis of stable coronary artery disease and indications for OCT-guided PCI (extended/calcified/bifurcation lesions and/or diabetes), who gave informed consent to participate in the study. All patients underwent laboratory and instrumental examination in accordance with approved standards of medical care. A total of 30 patients were included in the study: aged 66.5±9.2 years (including 17 men); office BP 134.4±12.4/78.3±6.05 mmHg (systolic, SBP/diastolic, DBP, respectively); type 2 diabetes mellitus (DM2) was detected in 30%; body mass index was 30.7±5.3 kg/m².

Results. According to OCT data, patients were divided into two groups: group 1 (n = 19) with the presence of vulnerable atherosclerotic plaque morphology (rich lipid core, lipid plaque with lipid arc expansion>180°, presence of macrophage clusters) and group 2 (n = 11) with atherosclerotic plaques without signs of vulnerability. The groups were comparable in terms of gender, age, blood pressure, antihypertensive, hypoglycemic and lipid-lowering therapy. However, patients in group 1 had statistically significantly higher levels of fibrinogen (3.39±0.86 vs. 2.75±0.45, *p* = 0.038), platelet-lymphocyte ratio (119.2±31.9 vs. 84.0±30, *p* = 0.006) and blood creatinine (88.3±13.2 vs. 76.7±7.8, *p* = 0.014). According to multivariate logistic regression analysis, blood fibrinogen and platelet-lymphocyte ratio were independent markers of the presence of vulnerable atherosclerotic plaques.

Conclusion. Platelet-lymphocyte ratio and blood fibrinogen levels, determined as part of a routine examination and reflecting increased activity of systemic inflammation, are markers of the development of vulnerable atherosclerotic plaques in the coronary arteries in patients with stable coronary artery disease and hypertension.

Keywords:	coronary artery disease; hypertension; atherosclerosis; stenoses of the coronary arteries; optical coherence tomography; fibrinogen; platelet-to-lymphocyte ratio; blood pressure; systemic inflammation.
Funding:	the research was supported by the State assignment of the Research Institute of Cardiology of Tomsk National Research Medical Center No. 123051500131-6 dated 05/15/2023.
Compliance with ethical standards:	the study was approved by the local Ethics Committee, Tomsk NMRC (protocol No. 232 dated 26/10/2022). Informed consent was obtained from all patients.
For citation:	Suslov I.V., Pekarsky S.E., Tarasov M.G., Manukyan M.A., Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Zyubanova I.V., Lichikaki V.A., Solonskaya E.I., Khunkhinova S.A., Baev A.E. Serum fibrinogen level and platelet-to-lymphocyte ratio as predictors of vulnerable atherosclerotic plaque formation in coronary arteries in patients with coronary artery disease and arterial hypertension. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):50–56. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-50-56

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является главной причиной смерти взрослого населения Российской Федерации [1]. Разрыв богатых липидами уязвимых (нестабильных) атеросклеротических бляшек коронарных артерий с их последующим тромбозом является наиболее частой причиной острого коронарного синдрома (ОКС) и внезапной сердечной смерти [2]. Нестабильные бляшки наиболее точно идентифицируются с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ), например, как фиброатеромы с тонкой покрышкой, содержащие богатое липидами некротическое ядро [2, 3]. Недавно в многоцентровом рандомизируемом контролируемом исследовании PREVENT было показано, что у больных с нестабильными атеросклеротическими бляшками, даже без гемодинамически значимого стеноза, дополнительное профилактическое чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) приводит к долгосрочному снижению частоты серьезных неблагоприятных сердечных событий по сравнению с одной лишь оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ) [4]. Благодаря получению изображений высокого разрешения, реваскуляризация с использованием ОКТ стала чаще применяться в рутинной клинической практике [5, 6]. Учитывая высокую стоимость процедуры ОКТ, важной задачей остается поиск маркеров уязвимых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях по данным рутинного клинического обследования, позволяющих разрабатывать эффективные стратегии профилактики связанных с ними коронарных событий. Можно предположить, что маркерами возможной дестабилизации атеросклеротических бляшек могут стать признаки системного низкоинтенсивного воспаления, полученные в результате рутинного лабораторного обследования [7, 8], однако данных по этому вопросу по-прежнему недостаточно.

Цель исследования: по данным рутинного лабораторного обследования выявить маркеры уязвимых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией.

Материал и методы

Исследование выполнено в рамках гос. задания НИИ кардиологии Томского НИМЦ № 123051500131-6 от

15.05.2023 г., одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике (протокол № 232 от 26.10.2022). Набор пациентов проводили с февраля 2023 г. по июль 2024 г.

В одномоментное исследование включали мужчин и женщин старше 18 лет со стабильной ИБС на фоне артериальной гипертензии (АГ) и наличием показаний к эндоваскулярной реваскуляризации согласно рекомендациям¹, а также высокий риск ЧКВ, при котором вмешательство целесообразно выполнять под контролем ОКТ. На высокий риск чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) указывает наличие минимум одного из следующих критериев: а) длина поражения более 28 мм; б) бифуркационное поражение; в) кальцинированное поражение по данным коронарной ангиографии; г) сопутствующий диабет. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Использованы следующие критерии исключения: острый коронарный синдром давностью менее 1 года, нарушение мозгового кровообращения с неврологическим дефицитом давностью менее 1 года, аневризма ЛЖ, аневризма аорты; поражение клапанного аппарата со стенозом и/или недостаточностью 2 степени и более, неишемическая кардиомиопатия, острое воспалительное заболевание сердца, первичная артериальная легочная гипертензия в анамнезе, тяжелая сопутствующая патология (анемия 2 степени и более; тяжелое течение бронхиальной астмы или ХОБЛ, печеночная (класс С по классификации Чайлд-Пью) или почечная недостаточность (расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕП) <30 мл/мин/м²). Все пациенты получали медикаментозную терапию согласно клиническим рекомендациям².

Всем пациентам проводилось клиническое обследование в рамках утвержденных стандартов оказания медицинской помощи (КР 155 «Стабильная ишемическая болезнь сердца»), включавшее общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, оценку показателей свертывающей системы, клиническое измерение АД. Эхокардиографическое исследование выполняли на ультразвуковой системе экспертного класса в соответствии со стандартным протоколом из парастернального и апикального доступов. Индекс массы миокарда (ИММ) левого желудочка (ЛЖ) рассчитывали по формулам с индексацией на площадь поверхности тела и рост в степени 2,7.

¹ Российское кардиологическое общество (РКО) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4076>

² Там же.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, $M \pm SD$, n (%)Table 1. Clinical characteristic, $M \pm SD$, n (%)

Показатели	Всего, $n = 30$	Группа 1 (нестабильные бляшки), $n = 19$	Группа 2 (стабильные бляшки), $n = 11$	$P_{г1-г2}$
Возраст, годы	66,5±9,2	67,6±8,7	64,7±10,1	0,422
Пол, мужчины	17 (56,7)	10 (52,6)	7 (63,6)	0,421
Индекс массы тела, кг/м ²	30,7±5,3	29,5±5,3	32,8±4,9	0,105
Ожирение	18 (60)	9 (47,4)	9 (81,8)	0,069
Абдоминальное ожирение	26 (86,6)	15 (79)	11 (100)	0,141
Сахарный диабет 2-го типа	9 (30,0)	7 (36,8)	2 (18,2)	0,258
Стенокардия, ФК				0,960
I ФК	4 (13,3)	3 (15,8)	1 (12,5)	
II ФК	17 (56,6)	12 (63,2)	5 (62,5)	
III ФК	6 (20)	4 (21,1)	2 (25)	
Инфаркт миокарда в анамнезе	7 (23,3)	5 (26,3)	2 (18,2)	0,485
ЧКВ в анамнезе	5 (16,7)	4 (21,1)	1 (9,1)	0,381
Инсульт в анамнезе	1 (3,3)	1 (5,3)	0 (0)	0,633
ХБП СЗ	3 (10)	3 (15,8)	0 (0)	0,239
Значимый периферический атеросклероз (стенозы > 50%)	2 (6,7)	1 (5,3)	1 (9,1)	0,607
Дислипидемия	29 (96,7)	18 (94,7)	11 (100)	0,633
Гипертрофия ЛЖ	26 (26,6)	5 (26,3)	3 (27,3)	0,637
Офисное САД/ДАД, мм рт. ст	134,4±12,4/ 78,3±6,05	135,4±13,1/ 79,6±5,5	132,7±11,5/ 75,9±6,5	0,569/ 0,109
Офисная ЧСС, уд/мин	71,2±11,3	70,2±8,7	71,1±15,4	0,833
Число антигипертензивных препаратов	2,4±1,0; 2,4 [2;3]	2,4±1 2,4 [2;3]	2,5±1,2 2,5 [1;4]	0,937
Целевой уровень АД	22 (73,3)	14 (73,7)	8 (72,7)	0,637
Целевой уровень ЛПНП	9 (30)	7 (36,8)	2 (18,2)	0,258

Примечание: АД – артериальное давление; ЛЖ – левый желудочек, САД/ДАД – систолическое/диастолическое АД; ССТ – сахароснижающая терапия, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ФК – функциональный класс, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ХБП – хроническая болезнь почек.

Ишемию миокарда выявляли с помощью нагрузочных тестов – стресс-эхокардиография и/или однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (стресс-тест / покой) с Технетрилом.

Вследствие наличия сложных поражений коронарных артерий или высокого риска ЧКВ, обусловленного сопутствующим диабетом, вмешательство выполнялась под контролем ОКТ. В зависимости от доминирующей морфологии атеросклеротической бляшки пациенты были разделены на две группы: группа 1 ($n = 19$) с наличием уязвимой атеросклеротической бляшки (богатое липидное ядро, липидная бляшка с расширением липидной дуги >180°, наличие кластеров макрофагов), группа 2 с атеросклеротическими бляшками без признаков уязвимости ($n = 11$).

Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «Медицинская геномика» Томского национального исследовательского медицинского центра.

Статистический анализ полученных данных производили в пакете программ STATISTICA 10.0. Проверка нормальности распределения количественных показателей выполняли по критерию Шапиро – Уилка, все анализируемые признаки имели нормальное распределение и описаны средним значением и стандартным отклонением, $M \pm SD$. Значимость различий средних значений нормально распределенных количественных показателей в двух независимых группах оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Оценку связей количественных показателей осуществляли с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Для анализа различий категориальных признаков в независимых группах применяли χ^2 -критерий Пирсона. Для выявления факторов, ассоциированных с наличием уязвимой атеросклеротической бляшки была построена модель многофакторной логистической

регрессии и выполнен ее ROC-анализ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

Согласно клиническим данным больных, представленным в таблице 1, в общей группе средний возраст пациентов превышал 65 лет, половой состав был относительно сбалансированным, отмечалась высокая частота абдоминального ожирения и дислипидемии. У большинства больных имело место достижение целевого уровня АД, стенокардия напряжения соответствовала II функциональному классу, сахарным диабетом страдала треть пациентов. Несмотря на высокую частоту приема статинов, целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности был достигнут лишь у трети пациентов. Группы с нестабильными и стабильными атеросклерозами были сопоставимы по полу, возрасту, уровню АД и основным клиническим характеристикам.

Сравнение лабораторных маркеров позволило установить, что пациенты группы 1 имели более высокие уровни фибриногена ($3,39 \pm 0,86$ против $2,75 \pm 0,45$ г/л, $p = 0,038$), тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение ($119,2 \pm 31,9$ против $84,0 \pm 30$, $p = 0,006$) и креатинина крови ($88,3 \pm 13,2$ против $76,7 \pm 7,8$ мкмоль/л, $p = 0,014$).

Для выявления факторов, ассоциированных с наличием уязвимой атеросклеротической бляшки проведен анализ и построена модель многофакторной логистической регрессии, представленная в таблице 2. Модель статистически значима ($p < 0,001$) независимо от пола, возраста пациентов, уровня систолического и диастолического АД. Установлено, что наличие уязвимых бляшек значимо связано с тромбоцитарно-лимфоцитарным отношением (маркер воспаления) и уровнем общего фибри-

Таблица 2. Независимые маркеры наличия функционально значимых стенозов коронарных артерий

Table 2. Independent markers of the presence of functionally significant stenosis of the coronary arteries

Маркер	Коэффициент	ОШ	95% ДИ ОШ	P
ТЛО, %	0,0459	1,04	1,010 – 1,081	0,018
Общий фибриноген, г/л	1,8732	6,51	1,13 – 37,6	0,036

Примечание: ТЛО – тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

ногена крови (протромботический фактор).

Таким образом, установлено, что увеличение ТЛО на 1 единицу повышает шансы того, что в коронарной артерии есть нестабильная бляшка, на 4%.

ROC-анализ построенной модели многофакторной логистической регрессии показал, что площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,866. Оптимальное значение точки отсечения было выбрано по критерию Юдена на уровне 0,5, что обеспечило чувствительность модели 94,7% и специфичность 72,7%. Эти значения были определены с учетом приоритета чувствительности диагностического критерия определения нестабильной бляшки, что важно для минимизации ошибки пропуска клинически значимых состояний. Однако получившаяся при этом низкая специфичность предлагаемого диагностического критерия не обеспечивает достаточной статистической мощности алгоритма принятия решений. ROC-кривая построенного диагностического критерия приведена на рисунке 1.

Обсуждение

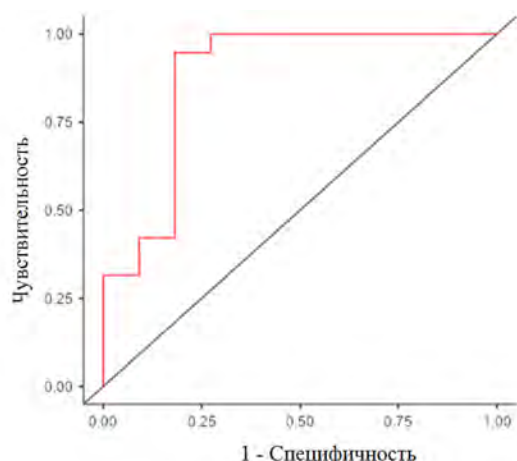


Рис. 1 ROC-кривая, характеризующая зависимость наличия нестабильности атеросклеротических бляшек коронарных артерий от значения регрессионной функции, включающей тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение и уровень фибриногена крови
Fig. 1. ROC curve characterizing the dependence of the presence of plaque instability of the coronary arteries on the regression function, including the platelet-to-lymphocyte ratio and fibrinogen levels

В данной работе представлен анализ маркеров, связанных с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных артерий у больных ИБС с обструктивным коронарным атеросклерозом на фоне АГ, направленных на эндоваскулярную реваскуляризацию и имеющих высокий риск ЧКВ. Обращает на себя внимание, что в данной группе больных у 2/3 пациентов имели место нестабильные («высокорисковые») атеромы, при этом значимых отличий клинического статуса в сравнении с группой со стабильными атероматами выявлено не было. Вместе с тем было выявлено различие по ряду лабораторных данных: с нестабильностью атеросклеротических бляшек в нашей работе ассоциировались уровень фибриногена и тромбоцитарно/лимфоцитарное отношение.

Предполагается, что ключевые факторы атерогенеза – воспаление, клеточный стресс и коагуляция также способствуют нестабильности атеросклеротической бляшки [9]. Фибриноген является ключевым элементом вторичного гемостаза, а также участвует в острой фазе воспаления и выступает прогностическим маркером кардиоваскулярных осложнений [10]. Полученные нами данные сопоставимы с результатами М.Т. Corban и соавт., показавших предикторную роль повышения сывороточного фибрина и продуктов деградации фибриногена в нестабильности атеросклеротических бляшек, в частности, в увеличении размеров самих бляшек и их некротического ядра [11].

Связь тромбоцитарно-лимфоцитарного отношения с развитием нестабильных бляшек также обсуждается в литературе. Лейкоциты и тромбоциты играют ключевую роль в патофизиологии ОКС, убедительно продемонстрирована негативная роль лимфопении в отношении сердечно-сосудистых заболеваний. По данным мета-анализа, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение оказалось независимым предиктором кардиоваскулярных осложнений и смерти от всех причин [12]. Более того, J. Jiang и соавт. выявили ассоциации нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения с развитием ОКС на фоне разрыва и тромбоза коронарных артерий с пограничными стенозами [13].

В процессах воспаления и атерогенеза лимфоциты выполняют защитную функцию. Активация же тромбоцитов после разрыва атеросклеротической бляшки, напротив, приводит к развитию тромбоза и окклюзии коронарной артерии [14]. Повышенное содержание тромбоцитов связывают с развитием неблагоприятных исходов у пациентов с ОКС из-за активации воспаления и повышения тромботического потенциала.

Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение многократно показало неблагоприятную предикторную роль при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности, в развитии неблагоприятных исходов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после первичного ЧКВ [15], смертельных исходов у пациентов с инфарктом миокарда без элевации сегмента ST [16], а также в развитии синдрома «no reflow» [17]. Кроме того, именно тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение ассоциировалось с кальцинозом атеросклеротических бляшек в исследовании K. Song и соавт. у пациентов с ОКС [18].

Следовательно, тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение и уровень фибриногена, являясь широкодоступными биомаркерами, отражают как воспалительные, так и тромботические механизмы сердечно-сосудистых осложнений.

Исследование было ограничено небольшим объемом выборки, что требует дальнейшей верификации полученных результатов в исследованиях достаточной мощности, в том числе, по твердым конечным точкам (исходам вмешательства). Предметом будущих исследований может стать также оценка влияния новых противовоспалительных препаратов на характеристики бляшек под контролем мультимодальной / гибридной визуализации [19].

Закключение

Таким образом, у пациентов со стабильной ИБС в сочетании с АГ наличие нестабильных атеросклеротических бляшек ассоциируется с повышением воспалительно-тромботического потенциала. Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение и уровень фибриногена крови, определяемые в рамках рутинного обследования, могут служить маркерами наличия уязвимых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у пациентов со стабильной ИБС. Обнаруженные связи подчеркивают важность разработки стратегий противовоспалительного лечения для снижения риска развития нестабильных атеросклеротических бляшек. Также предложенный способ прогнозирования позволяет выявить пациентов с высокой вероятностью наличия уязвимых (нестабильных) поражений и высоким риском коронарных осложнений, которым может быть выполнено ОКТ-исследование и при верификации нестабильной бляшки – превентивное инвазивное лечение.

Литература / References

1. Вайсман Д.Ш., Енина Е.Н. Показатели смертности от ишемической болезни сердца в Российской Федерации и ряде регионов: особенности динамики и структуры. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(7):3975. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3975>.
Vaisman D.Sh., Enina E.N. Coronary artery disease mortality rates in the Russian Federation and a number of regions: dynamics and structure specifics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(7):3975. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3975>.
2. Gaba P., Gersh B.J., Muller J., Narula J., Stone G.W. Evolving concepts of the vulnerable atherosclerotic plaque and the vulnerable patient: implications for patient care and future research. *Nat. Rev. Cardiol.* 2023;20(3):181–196. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00769-8>.
3. Кочергин Н.А., Кочергина А.М. Возможности оптической когерентной томографии и внутрисосудистого ультразвука в выявлении нестабильных бляшек в коронарных артериях. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):2909. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-2909>.
Kochergin N.A., Kochergina A.M. Potential of optical coherence tomography and intravascular ultrasound in the detection of vulnerable plaques in coronary arteries. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):2909. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-2909>.
4. Park S.J., Ahn J.M., Kang D.Y., Yun S.C., Ahn Y.K., Kim W.J. et al. Preventive percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy alone for the treatment of vulnerable atherosclerotic coronary plaques (PREVENT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2024;403(10438):1753–1765. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00413-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00413-6).
5. Сапожников С.С., Бессонов И.С., Зырянов И.П. Клинический случай успешного эндоваскулярного лечения поражения ствола левой коронарной артерии с использованием техники DK-CRUSH под контролем оптической когерентной томографии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(1):162–169. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-1-162-169>.
Sapozhnikov S.S., Bessonov I.S., Zyrianov I.P. Successful endovascular treatment of left main bifurcation lesion using the DK-CRUSH technique with intracoronary imaging using optical coherence tomography: A case report. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(1):162–169. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-1-162-169>.
6. Демин В.В., Бабунашвили А.М., Кислукхин Т.В., Костырин Е.Ю., Шугушев З.Х., Ардеев В.Н. и др. Применение методов внутрисосудистой физиологии в клинической практике: двухлетние данные российского регистра. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2):5622. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5622>.

Информация о вкладе авторов

Суслов И.В. – проведение исследования, выполнение рентгенэндоваскулярных манипуляций, сбор, анализ, статистическая обработка данных и интерпретация полученных результатов, разработка общей концепции публикации, представление окончательного варианта руко-

7. Ковальская А.Н., Бикбаева Г.Р., Дупляков Д.В., Савинова Е.В. Особенности простых маркеров воспаления в оценке уязвимости атеросклеротических бляшек у пациентов с острым коронарным синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1):5850. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-5850>.
Kovalskaya A.N., Bikbaeva G.R., Duplyakov D.V., Savinova E.V. Features of simple inflammation markers in assessing the plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1):5850. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-5850>.
8. Rong J., Gu N., Tian H., Shen Y., Deng C., Chen P. et al. Association of the monocytes to high-density lipoprotein cholesterol ratio with in-stent neoatherosclerosis and plaque vulnerability: An optical coherence tomography study. *International Journal of Cardiology*. 2024;396:131417. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131417>.
9. Surma S., Banach M. Fibrinogen and atherosclerotic cardiovascular diseases-review of the literature and clinical studies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;23(1):193. <https://doi.org/10.3390/ijms23010193>.
10. Eapen D.J., Manocha P., Patel R.S., Hammad M., Veledar E., Wassel C. et al. Aggregate risk score based on markers of inflammation, cell stress, and coagulation is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(4):329–337. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.072>.
11. Corban M.T., Hung O.Y., Mekonnen G., Eshtehardi P., Eapen D.J., Rasoul-Arzrumly E. et al. Elevated levels of serum fibrin and fibrinogen degradation products are independent predictors of larger coronary plaques and greater plaque necrotic core. *Circ J.* 2016;80(4):931–937. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0768>.
12. Adamstein N.H., MacFadyen J.G., Rose L.M., Glynn R.J., Dey A.K., Libby P. et al. The neutrophil-lymphocyte ratio and incident atherosclerotic events: analyses from five contemporary randomized trials. *Eur Heart J.* 2021;42(9):896–903. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1034>.
13. Jiang J., Zeng H., Zhuo Y., Wang C., Gu J., Zhang J. et al. Association of neutrophil to lymphocyte ratio with plaque rupture in acute coronary syndrome patients with only intermediate coronary artery lesions assessed by optical coherence tomography. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:770760. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.770760>.
14. Tudurachi B.S., Anghel L., Tudurachi A., Sascău R.A., Stătescu C. Assessment of Inflammatory Hematological Ratios (NLR, PLR, MLR, LMR and Monocyte/HDL-Cholesterol Ratio) in Acute Myocardial Infarction and Particularities in Young Patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(18):14378. <https://doi.org/10.3390/ijms241814378>.
15. Willim H.A., Harianto J.C., Cipta H. Platelet-to-lymphocyte ratio at admission as a predictor of in-hospital and long-term outcomes in patients with st-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Cardiol. Res.* 2021;12(2):109–116. <https://doi.org/10.14740/cr1219>.
16. Azab B., Shah N., Akerman M., McGinn J.T. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2012;34(3):326–334. <https://doi.org/10.1007/s11239-012-0718-6>.
17. Yildiz A., Yuksel M., Oylumlu M., Polat N., Akyuz A., Acet H. et al. The utility of the platelet-lymphocyte ratio for predicting no reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2015;21(3):223–228. <https://doi.org/10.1177/1076029613519851>.
18. Song K., Yao W., Yan H., Zhang Y., Li Y., Li T. et al. Associations between the platelet lymphocyte ratio and albumin with plaque calcification in patients with acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2025;26(4):28167. <https://doi.org/10.31083/RCM28167>.
19. Tufaro V., Serruys P.W., Räber L., Bennett M.R., Torii R., Gu S.Z. et al. Intravascular imaging assessment of pharmacotherapies targeting atherosclerosis: advantages and limitations in predicting their prognostic implications. *Cardiovascular Research*. 2023;119(1):121–135. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac051>.

Information on author contributions

Suslov I.V. – conducting the study, performing endovascular interventions, data collection, analysis, statistical processing, and interpretation of results, development of the publication's overarching concept, drafting and finalizing the manuscript, manuscript preparation for publication; Pekarsky S.E. – study

писи, оформление и подготовка рукописи к публикации; Пекарский С.Е. – создание концепции, протокола и дизайна исследования, проведение исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации; Тарасов М.Г. – проведение исследования, выполнение рентгенэндоваскулярных манипуляций, сбор, систематизация и анализ данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации; Манукян М.А. – проведение исследования, сбор, анализ, статистическая обработка данных и интерпретация полученных результатов, разработка общей концепции публикации, представление окончательного варианта рукописи, оформление и подготовка рукописи к публикации; Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф. – участие в разработке общей концепции исследования, подбор литературы, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации; Личикаки В.А., Солонская Е.И., Хунхинова С.А. – проведение исследования, сбор, систематизация и анализ данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации; Баев А.Е. – создание концепции, протокола и дизайна исследования, проведение исследования, выполнение рентгенэндоваскулярных манипуляций, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Суслов Иван Владимирович, аспирант по специальности «рентгенэндоваскулярные методы диагностики и лечения», младший научный сотрудник, лаборатория рентгенэндоваскулярной хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: straiker.acer@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-0288-4191>.

Пекарский Станислав Евгеньевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория рентген-эндоваскулярной хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: Pekarski@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4008-4021>.

Тарасов Михаил Георгиевич, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, врач функциональной диагностики, лаборатория рентгенэндоваскулярной хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: m3107@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5263-9488>.

Манукян Мушег Айкович, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: manukyan.musheg@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3577-1895>.

Фальковская Алла Юрьевна, д-р мед. наук, заведующий отделением артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5638-3034>.

Мордовин Виктор Федорович, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2238-4573>.

Зубанова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: ziv@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6995-9875>.

Личикаки Валерия Анатольевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: manankovalera@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4066-869X>.

Солонская Екатерина Игоревна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: haksen_sgmu@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9857-4368>.

Хунхинова Симжит Андреевна, аспирант, младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: hsa@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5000-4216>.

Баев Андрей Евгеньевич, канд. мед. наук, заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярной хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: stent111@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8163-1618>.

Поступила 26.05.2025;
рецензия получена 22.08.2025;
принята к публикации 27.08.2025.

conceptualization, protocol and design development, study execution, critical review of intellectual content, final approval of the manuscript for publication; Tarasov M.G. – study conceptualization, protocol and design development, study execution, performing endovascular interventions, critical review of intellectual content, final approval of the manuscript for publication; Manukyan M.A. – study execution, data collection, analysis, statistical processing, and interpretation of results, development of the publication's overarching concept, drafting and finalizing the manuscript, manuscript preparation for publication; Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F. – contribution to the study's overarching concept and design, literature review, critical review of intellectual content, final approval of the manuscript for publication; Lichikaki V.A., Solonskaya E.I., Khunkhinova S.A. – study execution, data collection, systematization, and analysis, critical review of intellectual content, final approval of the manuscript for publication; Baev A.E. – contribution to the study's overarching concept and design, development of the publication's concept, editing and revising the manuscript, critical review of intellectual content, final approval of the manuscript for publication.

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

Information about the authors

Dr. Ivan V. Suslov, Junior Research Scientist, Laboratory of Roentgen-Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, e-mail: straiker.acer@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-0288-4191>.

Stanislav E. Pekarskiy, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Roentgen-Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, e-mail: Pekarski@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4008-4021>.

Mikhail G. Tarasov, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Laboratory of Roentgen-endovascular surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, e-mail: m3107@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5263-9488>.

Musheg A. Manukyan, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, e-mail: manukyan.musheg@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3577-1895>.

Alla Yu. Falkovskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5638-3034>.

Victor F. Mordovin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, e-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2238-4573>.

Irina V. Zyubanov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, e-mail: ziv@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6995-9875>.

Valeriya A. Lichikaki, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, e-mail: manankovalera@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4066-869X>.

Ekaterina I. Solonskaya, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, e-mail: haksen_sgmu@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9857-4368>.

Simzhit A. Khunkhinova, Assistant Doctor, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, e-mail: hsa@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5000-4216>.

Andrey E. Baev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Roentgen-Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, Tomsk, Russia, e-mail: stent111@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8163-1618>.

Received 26.05.2025;
review received 22.08.2025;
accepted for publication 27.08.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-57-67>
УДК 616.127-005.8-036.88:[616.127+616.61+616.411+616.831]:577.27

Макрофагальная инфильтрация тканей оси «миокард-почка-селезенка-головной мозг» у пациентов с фатальным исходом инфаркт миокарда-ассоциированного шока

Керчева М.А.^{1, 2}, Гомбожапова А.Э.^{1, 2}, Степанов И.В.¹, Рябов В.В.^{1, 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 Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России), 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Введение. Системная воспалительная реакция (СВР), возникающая в ответ на ишемию у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), – один из значимых механизмов патогенеза заболевания, определяющих его течение и исходы. Содержание одних из ключевых факторов процесса воспаления и регенерации – макрофагов (МФ) как в миокарде, так и в органах-мишенях, взаимосвязь концентрации про- и противовоспалительных МФ в ранние и отдаленные сроки инфаркта с его неблагоприятными исходами остаются малоизученными.

Цель: комплексно изучить характеристики макрофагальной инфильтрации тканей миокарда, почек, головного мозга (ГМ) и селезенки у пациентов, умерших от инфаркт миокарда-ассоциированного шока (ИМ КШ), охарактеризовать их связь с клиническим портретом пациентов.

Материал и методы. Были исследованы фрагменты селезенки (красная (КП) и белая пульпа (БП)), миокарда, почек и ГМ, забранные во время аутопсии пациентов, умерших от ИМ КШ ($n = 25$). Макрофагальную инфильтрацию тканей оценивали с помощью иммуногистохимического анализа с использованием антител к общему маркеру МФ – CD68 и к маркерам МФ M2 – CD163, CD206, стабилину-1.

Результаты. Максимальное и неизменно высокое относительно раннего к отдаленному периоду ИМ содержание всех исследуемых клеток обнаружено в КП селезенки: CD68+ 898 (807; 1049), CD163+ 898 (807; 1049), стабалин-1+ 807 (526; 985), CD206+ 11 (9; 19) клеток. В инфарктной зоне (ИЗ) миокарда, концентрация всех исследуемых клеток возрасла: CD68+ – от 59 (52; 95) до 376 (136; 634), CD163+ – от 82 (34; 285) до 697 (545; 982), CD206+ – от 21 (12; 43) до 99 (31; 249), стабалин-1+ – от 0 (0; 1) до 126 клеток ($p < 0,05$). Единственный тип клеток среди изученных нами и показавший снижение своей концентрации к отдаленному периоду ИМ – CD206+ клетки в почках: от 6 (5; 8) до 2 (1; 2) ($p < 0,005$). При анализе межорганных корреляций выявлено большое количество взаимодействий между органами на клеточном уровне, преимущественно в ранний постинфарктный период. Количество CD163+ клеток в ГМ коррелирует с возрастом ($r = -0,7$, $p = 0,0006$).

Выводы. Комплексный анализ макрофагальной инфильтрации тканей – миокарда, почек, ГМ и селезенки у пациентов с фатальным ИМ КШ показал, что максимальное, неизменно высокое содержание исследуемых клеток (CD68+, CD163+, CD206+, стабалин-1+) характерно для одного из ведущих органов иммуногенеза – селезенки. Активное течение СВР на уровне миокарда у лиц с ИМ КШ нашло свое отражение в повышении содержания всех исследуемых типов клеток в ИЗ миокарда. Снижение регенераторных возможностей организма при ИМ КШ отразилось в снижении содержания количества CD206+ клеток в почках. Большое количество межорганных взаимосвязей между клетками макрофагального ряда в раннем периоде ИМ, а также наличие связей между концентрацией макрофагальных клеток в тканях и клиническими данными подтверждают ценность проведения последующего комплексного анализа клеточного состава ткани инфарктированного миокарда в сочетании с динамикой уровня сывороточных маркеров, отражающих активность СВР у пациентов с ИМ КШ.

Ключевые слова:	инфаркт миокарда; кардиогенный шок; макрофаги.
Финансирование:	государственное задание на оказание государственных услуг (выполнение работ) № 075-00712-24-04 от 02.04.2024 г.

Соответствие принципам этики: проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 128) и осуществлялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Для цитирования: Керчева М.А., Гомбожапова А.Э., Степанов И.В., Рябов В.В. Макрофагальная инфильтрация тканей оси «миокард-почка-селезенка-головной мозг» у пациентов с фатальным исходом инфаркт миокарда-ассоциированного шока. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(3):57–67. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-57-67>

Macrophages of the of the axis “heart-spleen-brain-kidney” in patients with fatal myocardial infarction complicated by cardiogenic shock

Kercheva M.A.^{1, 2}, Gombozhapova A.E.^{1, 2}, Stepanov I.V.^{1, 2}, Ryabov V.V.^{1, 2}

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

² Siberian State Medical University (SSMU), 2, Moscovsky Trakt, Tomsk, 634055, Russian Federation

Abstract

Introduction. The systemic inflammatory response (SIR) that occurs in response to ischemia in patients with myocardial infarction (MI) is one of the significant mechanisms of the pathogenesis of this disease, determining its course and outcomes. The content of one of the key factors in the inflammation and regeneration process – macrophages (MFs), both in the myocardium and in target organs, as well as the relationship between the concentration of pro- and anti-inflammatory MFs in the early and late stages of infarction with its adverse outcomes remain poorly understood.

Aim: To comprehensively study the characteristics of macrophage infiltration of myocardial tissue, kidneys, brain and spleen in patients who died from myocardial infarction-associated shock (MI CS), and to characterize their relationship with the clinical profile of the patient.

Material and Methods. We included 25 patients with fatal MI CS. We examined fragments of spleens (red (RP) and white pulp (WP)), myocardium, kidneys and brain taken during the autopsy. Macrophage infiltration of the tissues was assessed by immunohistochemistry with usage of antibodies for the general marker of MFs – *CD68* and to the M2 MFs markers – *CD163*, *CD206*, *Stabilin-1*.

Results. The maximum count of all studied cells was found in the RP: *CD68*+ 898 (807; 1049), *CD163*+ 898 (807; 1049), *stabilin-1*+ 807 (526; 985), *CD206*+ 11 (9; 19) cells. However, the content of all the studied cells in the RP and WP remained consistently high relative from the early to the late period of MI. In the myocardial (infarcted area), on the contrary, the concentration of all the studied cells increased relative from the early to the late period of MI: *CD68*+ from 59 (52; 95) to 376 (136; 634), *CD163*+ from 82 (34; 285) to 697 (545; 982), *CD206*+ from 21 (12; 43) to 99 (31; 249), *stabilin-1*+ from 0 (0; 1) to 126 cells ($p < 0.05$). The only cell type among those studied by us that showed a decrease in its concentration relative to the early to the late period of MI were *CD206*+ cells in the kidneys: from 6 (5; 8) to 2 (1; 2) ($p < 0.005$). When analyzing interorgan correlations, attention is drawn to the large number of interorgan interactions at the cellular level, mainly in the early post-infarction period. The correlation was shown between *CD163*+ cells in brain and age ($r = -0.7$, $p = 0.0006$).

Conclusions. A comprehensive analysis of macrophage infiltration of myocardium, kidneys, brain and spleen in patients with fatal MI CS showed that the maximum, consistently high content of the studied cells – *CD68*+, *CD163*+, *CD206*+, *stabilin-1*+ is characteristic of one of the leading organs of immunogenesis - the spleen. The active course of SIR in the myocardium in patients with MI was reflected in an increase in the content of all studied cell types in the infarct area of myocardium, while a decrease in the regenerative capacity in patients with MI was reflected in a decrease in the content of *CD206*+ cells in the kidneys. A large number of interorgan relationships between MFs in the early period of MI, as well as the presence of relationships between the concentration of MFs in tissues and clinical data, confirms the value of conducting a subsequent comprehensive analysis of the cellular composition of infarcted myocardial tissue in combination with the dynamics of the level of serum markers reflecting the activity of the SIR in patients with MI CS.

Keywords: myocardial infarction; cardiogenic shock; macrophages.

Funding: state assignment for the provision of public services (performance of work) №075-00712-24-04 dated 04.02.2024, laboratory of infarction-associated shock.

Compliance with ethical standards:	the research was approved by the local committee on biomedical ethics of the Research Institute of Cardiology of the Tomsk National Research Medical Center (protocol No. 128) and was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.
For citation:	Kercheva M.A., Gombozhapova A.E., Stepanov I.V., Ryabov V.V. Macrophages of the of the axis "heart-spleen-brain-kidney" in patients with fatal myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):57–67. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-57-67

Введение

В настоящий момент накоплено большое количество как экспериментальных, так и клинических данных, указывающих на то, что воспаление служит клеточно-молекулярной основой развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе и инфаркта миокарда (ИМ). Системная воспалительная реакция (СВР), возникающая в ответ на ишемию у пациентов с ИМ, вероятно, является одним из значимых механизмов патогенеза заболевания и определяет исходы и течение самого инфаркта и его осложнений [1].

Общее представление о временных и структурных характеристиках постинфарктной воспалительной реакции, ее ключевых участниках уже сформировано [2]. Известно, что ранний постинфарктный период (воспалительная фаза, 1-е 3-и сут) характеризуется активным привлечением в очаг повреждения в миокард нейтрофилов и моноцитов путем регуляции эндотелиальным слоем сосудов их рекрутирования из циркулирующей крови в ответ на высвобождение из некротизированных кардиомиоцитов молекулярных паттернов, связанных с повреждением (damage associated molecular patterns, DAMP) и аларминов [1, 3]. Пришедшие в очаг повреждения моноциты под влиянием микроокружения поляризуются до макрофагов (МФ) воспалительного фенотипа – М1, к 7–10-м сут ИМ в миокарде уже отмечается превалирование МФ с противовоспалительным фенотипом – М2 (фаза регенерации). Таким образом, в целом постинфарктная воспалительная реакция сводится к тому, что МФ удаляют некротизированные клеточные остатки в тканях миокарда и создают среду, необходимую для миграции, пролиферации, дифференцировки фибробластов и эндотелиальных клеток [4].

Несмотря на наличие понимания структуры и временных особенностей течения СВР у пациентов с ИМ, оценка течения воспалительной реакции *in vivo* в ткани миокарда в настоящий момент является малореализуемой задачей, ввиду чего ее активность определяется преимущественно по изменениям концентрации суррогатных маркеров воспаления, таких как цитокины, хемокины [5]. Однако не ясно, способно ли отражать изменение концентрации этих маркеров в крови активность воспаления, непосредственно протекающего в ткани миокарда, сопоставим ли этот процесс с системным воспалительным ответом. Предпринимающиеся попытки назначения противовоспалительной терапии данной когорте пациентов зачастую были сопряжены с развитием нежелательных явлений, обусловленных иммуносупрессией, что в свою очередь указывает на то, что поиск категории пациентов, у которой противовоспалительная терапия принесет очевидную пользу, является нерешенным, но в то же время перспективным вопросом персонализированной терапии ИМ и его осложнений [6].

Одной из главных проблем неотложной кардиологии

в последнее десятилетие является поиск эффективных, влияющих на прогноз и исходы стратегий ведения пациентов с одним из самых грозных последствий ИМ, осложненным развитием кардиогенного шока (КШ) [7]. Данное осложнение представляет собою остро возникшую критическую гипоперфузию тканей, сочетающуюся с несоответствием доставки и потребления кислорода и возникающую вследствие снижения сократительной способности миокарда [8]. Внутрибольничная смертность пациентов с инфаркт миокарда-ассоциированным кардиогенным шоком (ИМ КШ) остается неприемлемо высокой и достигает 30-60%, несмотря на применение всех современных возможностей медикаментозной терапии, своевременной и полной реваскуляризации миокарда, использование средств механической поддержки кровообращения [9]. Предотвращение и эффективное подавление развития ИМ КШ на ранних стадиях может служить ключом к успеху в ведении данной когорты пациентов. В настоящий момент уже известно о существовании некоторых маркеров, косвенно отражающих участие СВР в патогенезе ИМ КШ. Выявлено повышение таких суррогатных маркеров активности СВР, как С-реактивный белок, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа у пациентов с КШ [2], определено наличие взаимосвязи между их уровнем и тяжестью состояния [7]. Возможно, понимание места СВР у пациентов с ИМ КШ в развитии и прогрессировании шока, определение ее ключевых факторов могут послужить основой к новому персонализированному подходу ведения данной когорты пациентов.

Как уже было сказано ранее, активность СВР оценивается преимущественно по концентрации суррогатных маркеров воспаления и ее динамике, однако содержание одних из ключевых факторов процесса воспаления и регенерации – МФ как в миокарде, так и в органах-мишенях, взаимосвязь концентрации про- и противовоспалительных МФ в ранние и отдаленные сроки инфаркта с неблагоприятными исходами у лиц с ИМ и его осложнениями остаются малоизученными. Вся ранее полученная информация преимущественно определена в ходе проведения экспериментальных исследований. Единичные клинические данные разобщены и не систематизированы [10–13]. Системный подход к оценке макрофагальной инфильтрации миокарда, содержания МФ в других жизненно важных органах, таких как головной мозг (ГМ), селезенка и почки у пациентов с ИМ КШ, поиск ассоциаций между концентрацией и изменением количества МФ в миокарде и других перечисленных органах с течением заболевания и его исходами позволят нам продвинуться в понимании особенностей как локального, так и системного воспалительного ответа у лиц с ИМ КШ, его влияния на неблагоприятное течение и исходы заболевания.

Цель исследования: комплексно изучить характеристики макрофагальной инфильтрации тканей миокарда, почек, ГМ и селезенки у пациентов, умерших от ИМ КШ,

охарактеризовать их связь с клиническим портретом пациента.

Материал и методы

В наше исследование были включены 25 пациентов, последовательно поступивших в течение года в отделение неотложной кардиологии с диагнозом «острый ИМ I типа», течение которого осложнилось развитием ИМ КШ и наступлением летального исхода (причина смерти – КШ). Диагноз «острый ИМ» был верифицирован в соответствии с 4-м универсальным определением ИМ [14]. Диагноз «кардиогенный шок» был выставлен на основании следующих унифицированных рекомендаций Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (ХСН): сочетание артериальной гипотонии (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст.) при нормальной волеической нагрузке сердца с признаками гипоперфузии органов и тканей (холодные конечности, нарушение сознания, головокружение, метаболический ацидоз, повышение уровня сывороточного лактата, повышение уровня сывороточного креатинина) [15].

Критериями исключения являлись: ИМ II–V типов, наличие онкологических заболеваний, инфекционных осложнений (сепсис, пневмония), клапанных пороков, требующих хирургического вмешательства. Всем пациентам в течение первых 24 ч после документирования факта наступления летального исхода была проведена аутопсия. Материалом для нашего дальнейшего исследования послужили забранные во время аутопсии фрагменты селезенки, миокарда, почек и ГМ. При выборе исследуемых тканей мы ориентировались на ранее полученные экспериментальные данные о вовлеченности системы врожденного иммунитета в развитие и прогрессирование острого ИМ, реализующейся на уровне именно этих межорганных взаимосвязей «миокард-селезенка» [10], «миокард-почки» [14]. Фрагменты селезенки включали в себя как зону белой (БП), так и красной пульпы (КП), фрагменты миокарда: зону инфаркта (ИЗ), перинфарктную зону (пери-ИЗ), зону миокарда, отдаленную от области поражения (не-ИЗ).

Забранный материал фиксировали в течение суток в 10% забуференном формалине. Подготовку материала для гистологического исследования реализовали согласно стандартной методике с использованием автомата для гистологической проводки Thermo Scientific Excelsior AS (Thermo Fisher Scientific, США) с последующим фиксированием материала в парафин на модульной системе Tissue-Tek® TEC™ 6 (Sakura, Япония). Согласно срокам наступления летального исхода, пациенты были поделены на 2 группы: 1-я группа – умершие в течение первых 3 сут от начала заболевания (ранний постинфарктный период, воспалительная фаза), $n = 13$; 2-я группа – умершие после 3 сут от начала заболевания (отдаленный постинфарктный период, восстановительная фаза), $n = 12$.

Исследование было одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 128) и осуществлялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Патологоанатомическое вскрытие проводилось согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 июня 2013 г. № 354н. Подписание информированного согласия пациентов не осуществлялось, что не противоречило пра-

вилам проведения исследования согласно Хельсинкской декларации («Информированное согласие», пункт 32).

Иммуногистохимическое исследование

С целью проведения иммуногистохимического исследования микротомные срезы исследуемых органов изготавливали при помощи ротационного механического микротомы HM 355S (Thermo Fisher Scientific, США). С каждого блока делали по 10 срезов для фрагментов селезенки, почек и ГМ и по 20 срезов для фрагментов миокарда, после чего материал был нанесен на стекла с L-полилизинным покрытием, по два среза на одно стекло. Макрофагальную инфильтрацию тканей исследуемых органов оценивали два независимых эксперта с помощью иммуногистохимического исследования, проводимого на автоматическом иммуноштейнере (Leica Bond-Max, Германия). Для иммунофенотипирования МФ были использованы мышиные моноклональные антитела к общему маркеру МФ CD68 (Cell Marque, разведение 1 : 500), антитела к маркеру M2 МФ: антитела к CD163 (Cell Marque, разведение 1 : 50), мышиные моноклональные антитела к CD206 (Santa Cruz, разведение 1 : 100), синтезированные в Лаборатории врожденного иммунитета и иммунологической толерантности (университет Гейдельберга) антитела к *стабилину-1* RS1 (разведение 1 : 1000).

Для визуализации исследованных маркеров применяли систему HRP-DAB (*horseradishperoxidase-3,3'-diaminobenzidine, пероксидаза-3, 3'-диаминобензидин*). Иммуногистохимическое окрашивание проводили по стандартному протоколу [12]. Подсчет клеток в селезенке и миокарде производили два независимых исследователя в 10 случайных полях зрения (объектив 40×) на микроскопе Axio Imager M2 (Zeiss, Германия) в светлом поле.

Статистическая обработка

Обработку полученных данных осуществляли с использованием статистического пакета STATISTICA 12.0 (Dell, США). Для проверки выборки на соответствие нормальному распределению использовали критерий Шапиро – Уилка. Все количественные показатели, не имевшие нормального распределения, описывали медианой (*Me*) и межквартильным интервалом ($Q1$; $Q3$), *Me* ($Q1$; $Q3$), кроме возраста и температуры тела, описанных средним значением (*M*) и стандартным отклонением (*SD*), $M \pm SD$. Категориальные показатели представлены абсолютными (*n*) и относительными (в %) частотами. Для сравнения количественных показателей в двух независимых группах использовали критерий Манна – Уитни, для сравнения категориальных признаков в этих группах – χ^2 -критерий Пирсона или точный критерий Фишера. Статистически значимые корреляционные связи между количеством клеток и клинко-анамнестическими показателями выявляли с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Проверку статистических гипотез проводили при уровне значимости $p = 0,05$.

Результаты

При анализе клинических данных исследуемой нами выборки было обнаружено, что в ранние сроки ИМ чаще погибали пациенты с передней локализацией ИМ, в то время как в отдаленные сроки ИМ среди умерших от ИМ КШ пациентов преобладала задняя локализация ИМ

(табл. 1). Развитие постинфарктной стенокардии было характерно для лиц, умерших в отдаленный срок ИМ. Примечательно, что в 48% случаев у пациентов исследуемой нами группы в анамнезе была ХСН, в 56% случаев ИМ был повторным и чаще был представлен фенотипом ИМ с подъемом сегмента ST.

Общее содержание клеток макрофагального ряда в тканях миокарда, почек, селезенки и ГМ, а также их содержание в ранний и отдаленный период ИМ у лиц с фа-

тальным ИМ КШ отображены в таблице 2, рисунке 1.

Интересным представляется тот факт, что на фоне значимого повышения содержания всех исследуемых типов клеток в ИЗ миокарда относительно раннего к отдаленному периоду ИМ в периферических органах обнаружена динамика только одного типа клеток – CD206+. Содержание CD206+ клеток в почках снижалось относительно раннего периода ИМ к отдаленному (см. табл. 2).

При анализе ассоциаций между клетками в миокар-

Таблица 1. Клинико-анамнестические данные пациентов, умерших от инфаркта миокарда, осложненного развитием кардиогенного шока

Table 1. Clinical and anamnestic data of patients with fatal MI CS

Параметры	Все пациенты	1-я группа	2-я группа	p
Количество пациентов, n	25	13 (52%)	12 (48%)	–
Возраст, лет	74 ± 9	70 ± 8	78 ± 9	0,31
Мужской пол, n (%)	11 (40)	6 (48)	4 (30)	0,7
ИМспST, n (%)	25 (88)	13 (100)	9 (75)	0,09
Характеристики ИМ				
Тромболизис	8	8	0	0,03
Тромболизис + ЧКВ	3	3	0	0,2
первичное ЧКВ	7	3	4	0,6
отсроченное ЧКВ	2	0	2	0,2
Время реперфузии, мин	240 (169; 360)	235 (169; 270)	360 (143; 895)	0,51
Локализация инфаркта				
Передний ИМ, n (%)	8 (32)	7 (56)	1 (8)	0,03
Задний ИМ, n (%)	6 (24)	1 (8)	5 (40)	0,07
Циркулярный, n (%)	11 (44)	5 (35)	6 (48)	0,6
Факторы риска ишемической болезни сердца				
Сахарный диабет, n (%)	7 (28)	3 (24)	4 (32)	0,6
Гипертоническая болезнь, n (%)	25 (100)	13 (100)	12 (100)	1,0
Ожирение, n (%)	10 (40)	6 (48)	4 (32)	0,7
Дислипидемия, n (%)	7 (28)	2 (16)	5 (40)	0,2
Курение, n (%)	4 (16)	2 (16)	2 (16)	1,0
Наличие в анамнезе				
Повторный ИМ, n (%)	14 (56)	6 (48)	8 (64)	0,4
Предынфарктная стенокардия, n (%)	10 (40)	5 (35)	5 (35)	1,0
ХСН, n (%)	12 (48)	4 (32)	8 (64)	0,1
ХБП, n (%)	10 (40)	3 (24)	7 (56)	0,1
Лабораторные данные (на момент госпитализации)				
Уровень креатинина, мкмоль/л	193 (109; 242)	159 (100; 262)	208 (153; 232)	0,78
СКФ, мл/мин/1,73м ²	27 (16; 55)	28 (15; 60)	27 (16; 30)	0,85
АЛТ, Ед/л	78 (18; 110)	105 (68; 110)	18 (11; 84)	0,16
АСТ, Ед/л	101 (28; 242)	160 (99; 242)	32 (26; 198)	0,34
КФК-МВ, нг/мл	49 (19; 127)	95 (24; 135)	31 (14; 61)	0,36
Уровень лактата, ммоль/л	6 (4,8; 10)	10 (10; 10)	5,4 (4,2; 9,5)	0,00001
Консервативная терапия				
ДДТ, n (%)	23 (92)	11 (84)	12 (100)	0,5
иАПФ, n (%)	4 (16)	1 (8)	3 (25)	0,3
БАБ, n (%)	10 (40)	2 (15)	8 (67)	0,01
Антикоагулянты, n (%)	24 (96)	12 (92)	12 (100)	1,0
Поражение коронарного русла, стенозы более 70%				
Передняя нисходящая артерия, n (%)	13 (52)	5 (40)	8 (64)	0,2
Огибающая артерия, n (%)	11 (44)	4 (32)	7 (56)	0,3
Правая коронарная артерия, n (%)	10 (43)	3 (24)	7 (56)	0,1
Маркеры активности системной воспалительной реакции (на момент госпитализации)				
Уровень лейкоцитов в крови, количество клеток*10 ⁹ /л	12,5 (9; 15,6)	13,2 (10,4; 15)	11,3 (8,8; 18)	0,6
t тела, °	36,2 ± 1,3	35,8 ± 2,1	36,6	0,5
Осложнения ИМ				
Аневризма ЛЖ, n (%)	5 (20)	3 (24)	2 (16)	1,0
Постинфарктная стенокардия, n (%)	8 (32)	1 (8)	7 (56)	0,01
Срок наступления летального исхода, сут	2 (1; 10)	1 (1; 2)	12 (8; 16)	0,000002

Примечание: * – статистически значимые различия между группами, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, БАБ – бета-адреноблокаторы, ДДТ – двойная дезагрегантная терапия, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИМ – инфаркт миокарда, ИМспST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КФК – креатинфосфокиназа, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЛЖ – левый желудочек, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 2. Концентрация *CD68+*, *CD163+*, *CD206+* и *стабилин+* клеток в исследуемых тканях у пациентов с ИМ КШ с фатальным исходом
Table 2. Quantity of *CD68+*, *CD163+*, *CD206+* and *stabilin+* cells in the studied tissues in patients with fatal MI CS

Параметры (клетки)	Все пациенты, <i>n</i> = 25	1-я группа, <i>n</i> = 13	2 группа, <i>n</i> = 12	<i>p</i>
<i>CD68+</i> (ИЗ миокарда)	106 (56; 376)	59 (52; 95)	376 (136; 634)	0,0001
<i>CD68+</i> (пери-ИЗ миокарда)	78 (44; 154)	48 (36; 83)	154 (85; 232)	0,005
<i>CD68+</i> (не-ИЗ миокарда)	67 (38; 115)	44 (33; 75)	95 (61; 141)	0,04
<i>CD68+</i> (селезенка БП)	312 (260; 348)	334 (286; 336)	312 (256; 360)	0,8
<i>CD68+</i> (селезенка КП)	898 (807; 1049)	884 (792; 1052)	912 (818; 1046)	0,9
<i>CD68+</i> (почки)	30 (23; 51)	30 (24; 49)	35 (23; 51)	1
<i>CD68+</i> (головной мозг)	32 (20; 67)	44 (20; 74)	29 (23; 54)	0,4
<i>CD163+</i> (ИЗ миокарда)	460 (62; 846)	82 (34; 285)	697 (545; 982)	0,002
<i>CD163+</i> (пери-ИЗ миокарда)	82 (49; 135)	62 (42; 78)	135 (82; 220)	0,007
<i>CD163+</i> (не-ИЗ миокарда)	66 (45; 93)	70 (45; 87)	63 (59; 121)	0,4
<i>CD163+</i> (селезенка БП)	312 (260; 348)	334 (286; 336)	312 (256; 360)	0,8
<i>CD163+</i> (селезенка КП)	898 (807; 1049)	884 (792; 1052)	912 (818; 1046)	0,9
<i>CD163+</i> (почки)	55 (32; 97)	55 (34; 72)	58 (32; 97)	0,8
<i>CD163+</i> (головной мозг)	10 (5; 14)	10 (6; 13)	8 (1; 17)	0,6
<i>CD206+</i> (ИЗ миокарда)	31 (12; 106)	21 (12; 43)	99 (31; 249)	0,02
<i>CD206+</i> (пери-ИЗ миокарда)	24 (12; 41)	16 (11; 29)	36 (15; 43)	0,1
<i>CD206+</i> (не-ИЗ миокарда)	15 (4; 33)	16 (5; 36)	14 (4; 16)	0,2
<i>CD206+</i> (селезенка БП)	2 (1; 5)	2 (2; 5)	2 (1; 6)	0,8
<i>CD206+</i> (селезенка КП)	11 (9; 19)	15 (10; 20)	11 (9; 16)	0,4
<i>CD206+</i> (почки)	4 (2; 6)	6 (5; 8)	2 (1; 2)	0,0001
<i>CD206+</i> (головной мозг)	7 (3; 9)	6 (2; 9)	7 (6; 8)	0,7
<i>Стабилин-1+</i> (ИЗ миокарда)	1 (0; 102)	0 (0; 1)	126 (42; 216)	0,0003
<i>Стабилин-1+</i> (пери-ИЗ миокарда)	1 (0; 13)	0 (0; 2)	24 (1; 70)	0,02
<i>Стабилин-1+</i> (не-ИЗ миокарда)	0 (0; 3)	0	0 (0; 13)	0,2
<i>Стабилин-1+</i> (селезенка БП)	64 (47; 135)	108 (54; 140)	56 (40; 115)	0,3
<i>Стабилин-1+</i> (селезенка КП)	807 (526; 985)	898 (561; 934)	640 (483; 1028)	0,7
<i>Стабилин-1+</i> (почки)	2 (1; 3)	1 (1; 4)	2 (1; 2)	0,8
<i>Стабилин-1+</i> (головной мозг)	8 (5; 12)	8 (3; 12)	10 (6; 16)	0,4

Примечание: БП – белая пульпа, ИЗ – инфарктная зона, КП – красная пульпа.

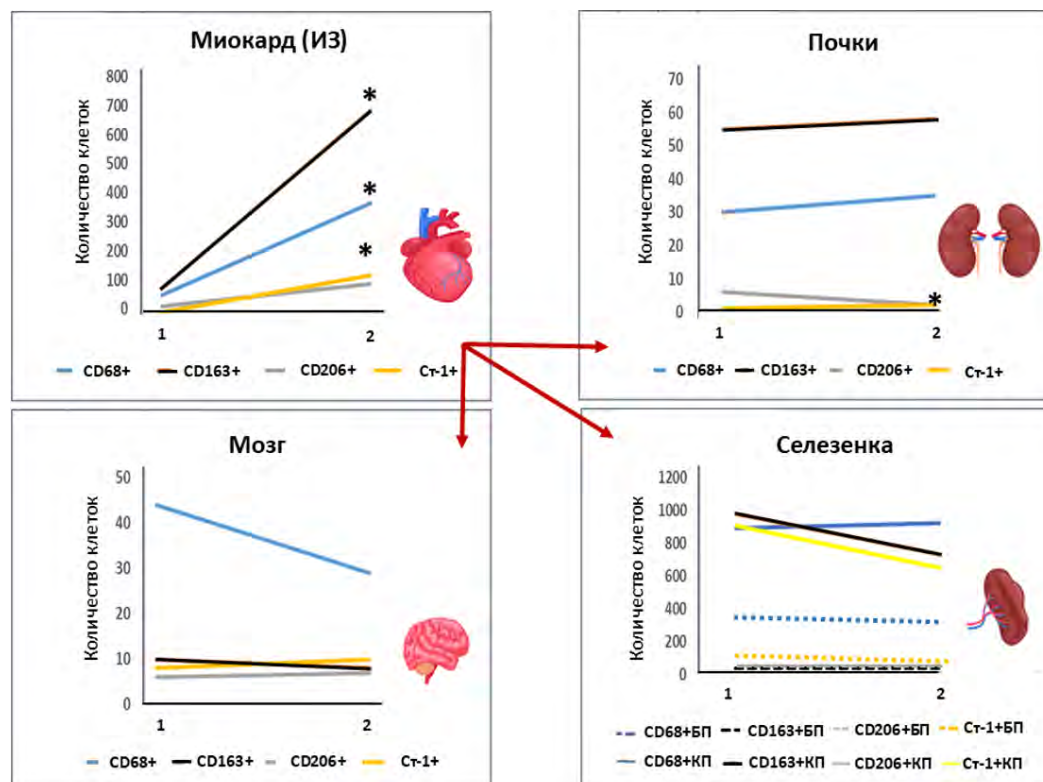


Рис. 1. Изменение концентрации всех исследуемых клеток в тканях у больных с фатальным ИМ КШ в зависимости от срока наступления летального исхода. 1 – 1-я группа, 2 – 2-я группа.

Примечание: БП – белая пульпа, ИЗ – инфарктная зона, КП – красная пульпа.

Fig. 1. Changes in the concentration of all studied cells in tissues of patients with fatal MI CS depending on the time of death. 1 – group 1, 2 – group 2.

Note: BP – white pulp of the spleen, IA – infarct area, RP – red pulp of the spleen.

де было обнаружено, что большее содержание *CD68+* в ИЗ миокарда ассоциировано с большей концентрацией *CD163+* ($r = 0,7$; $p = 0,0004$) и *стабилин-1+* клеток ($r = 0,7$; $p = 0,000002$). В отдаленной же от ИМ зоне миокарда количество *CD163+* клеток было ассоциировано с количеством *стабилин-1+* клеток ($r = 0,7$; $p = 0,0002$).

При анализе межорганных корреляций обращает на себя внимание большое количество межорганных взаимодействий на клеточном уровне в ранний постинфарктный период, чего нельзя сказать об отдаленном периоде наблюдения (табл. 3).

Количество *CD163+* клеток в ГМ статистически значимо коррелировало с возрастом ($r = -0,7$; $p = 0,0006$).

Таблица 3. Межорганный корреляция между клетками макрофагального ряда в миокарде и остальными исследуемыми органами у пациентов с ИМ КШ

Table 3. Interorgan correlation between macrophage cells in the myocardium and other investigated organs in patients with MI CS

А	CD68+ ИЗ	CD68+ пери-ИЗ	Стабилин-1+ ИЗ	Стабилин-1+ пери-ИЗ	CD163+ ИЗ	CD163+ пери-ИЗ	CD206+ ИЗ	CD206+ пери-ИЗ
	CD68+ ИЗ	CD68+ пери-ИЗ	Стабилин-1+ ИЗ	Стабилин-1+ пери-ИЗ	CD163+ ИЗ	CD163+ пери-ИЗ	CD206+ ИЗ	CD206+ пери-ИЗ
CD68+ почки	0,301269	0,362392	0,291735	0,240927	0,163178	0,066859	-0,201337	0,303876
CD206+ почки	-0,583694	-0,362895	-0,391116	-0,114122	-0,513365	-0,417044	-0,365293	-0,298499
CD163+ почки	0,231968	0,167075	0,253353	0,071878	-0,063521	-0,136696	-0,062376	-0,109617
Стабилин-1+ почки	0,259720	0,232353	0,093357	-0,045869	-0,050336	0,080435	-0,224648	0,009800
CD68+ БП	-0,186902	-0,133922	-0,113685	-0,259810	-0,488595	-0,402504	-0,392811	-0,107306
CD68+ КП	0,050000	-0,008824	0,285539	-0,006294	-0,205882	-0,055407	-0,419896	0,113896
CD163+ БП	0,026529	0,179809	0,090775	0,120635	0,409728	0,395703	0,523548	0,679636
CD163+ КП	-0,447059	-0,379412	-0,095180	-0,561721	-0,255882	-0,396783	-0,430946	0,104784
CD206+ БП	0,161826	0,005994	0,151726	0,064128	0,482482	0,591550	0,504275	0,063101
CD206+ КП	-0,245384	-0,094606	0,185175	0,198492	0,038434	0,052112	-0,152778	-0,508010
Стабилин-1+ БП	-0,060339	0,147167	-0,141339	-0,007873	0,176600	0,085868	0,237900	-0,004566
Стабилин-1+ КП	-0,481236	-0,412068	0,003073	-0,314134	-0,391464	-0,411081	-0,381746	-0,349315
CD163+ ГМ	-0,200662	0,030837	0,014902	0,058531	-0,253095	-0,329825	0,096554	0,301258
CD206+ ГМ	0,410859	0,592933	0,354628	0,447272	0,335192	0,527454	-0,027842	0,544725
Стабилин-1+ ГМ	0,027544	0,018114	0,207399	0,221080	0,130498	-0,169227	0,092564	0,015329
CD68+ ГМ	-0,295601	-0,128028	-0,114765	0,076761	0,041231	-0,290637	-0,065150	0,162791

Б	CD68+ ИЗ	CD68+ пери-ИЗ	Стабилин-1+ ИЗ	Стабилин-1+ пери-ИЗ	CD163+ ИЗ	CD163+ пери-ИЗ	CD206+ ИЗ	CD206+ пери-ИЗ
	CD68+ ИЗ	CD68+ пери-ИЗ	Стабилин-1+ ИЗ	Стабилин-1+ пери-ИЗ	CD163+ ИЗ	CD163+ пери-ИЗ	CD206+ ИЗ	CD206+ пери-ИЗ
CD68+ почки	0,487117	0,511043	0,551435	0,274734	0,411441	0,276708	-0,395577	0,226309
CD206+ почки	-0,286603	-0,121683	0,400491	0,588569	-0,064594	0,096275	-0,143267	0,189445
CD163+ почки	0,458614	0,491723	0,383184	0,174786	-0,116484	0,034965	-0,270722	-0,269124
Стабилин-1+ почки	0,472001	0,472790	0,158400	0,013648	-0,119204	0,086683	-0,040929	0,031969
CD68+ БП	0,126131	-0,342356	-0,764093	-0,764093	-0,576600	-0,695725	-0,635764	0,132353
CD68+ КП	0,035714	0,000000	-0,400892	-0,400892	-0,714286	-0,542857	-0,667124	0,463817
CD163+ БП	-0,054056	0,666694	0,539360	0,539360	0,540562	0,405840	0,411377	0,602941
CD163+ КП	-0,678571	-0,571429	-0,757240	-0,757240	-0,571429	-0,885714	-0,630062	0,000000
CD206+ БП	0,037062	0,333562	0,231125	0,231125	0,704187	0,516100	0,384615	-0,123208
CD206+ КП	-0,46429	-0,32143	0,22272	0,22272	0,28571	0,42857	0,18531	-0,69573
Стабилин-1+ БП	0,035714	0,464286	0,489979	0,489979	1,000000	0,657143	0,852437	0,318874
Стабилин-1+ КП	-0,792825	-0,738769	-0,516887	-0,516887	-0,306319	-0,428571	-0,373979	-0,279412
CD163+ ГМ	-0,395217	0,047619	-0,463713	-0,280945	-0,750000	-0,657143	-0,296500	-0,144943
CD206+ ГМ	0,584337	0,778457	0,631144	0,745122	0,576600	0,898645	0,785355	0,514706
Стабилин-1+ ГМ	-0,298621	-0,252787	0,109316	-0,027319	-0,152224	-0,424004	-0,287037	0,046610
CD68+ ГМ	-0,566713	-0,429161	-0,191415	-0,102210	0,237762	-0,363636	-0,211018	0,369761

В	CD68+ ИЗ	CD68+ пери-ИЗ	Стабилин-1+ ИЗ	Стабилин-1+ пери-ИЗ	CD163+ ИЗ	CD163+ пери-ИЗ	CD206+ ИЗ	CD206+ пери-ИЗ
	CD68+ ИЗ	CD68+ пери-ИЗ	Стабилин-1+ ИЗ	Стабилин-1+ пери-ИЗ	CD163+ ИЗ	CD163+ пери-ИЗ	CD206+ ИЗ	CD206+ пери-ИЗ
CD68+ почки	0,262071	0,226209	0,308012	0,298893	0,013793	0,102070	-0,127660	0,309524
CD206+ почки	0,026836	0,053671	-0,135856	0,054347	-0,116288	0,023854	0,059005	-0,575720
CD163+ почки	0,153846	-0,016484	0,266850	-0,036164	0,159341	-0,148352	0,236364	0,095238
Стабилин-1+ почки	0,264117	0,284660	0,214523	-0,050517	0,158470	0,255313	-0,287881	0,242634
CD68+ БП	-0,383333	-0,083333	-0,209207	-0,059849	-0,683333	-0,633333	-0,542857	-0,600000
CD68+ КП	0,116667	0,166667	0,577411	0,307794	0,033333	0,016667	-0,257143	-0,500000
CD163+ БП	-0,166667	-0,116667	-0,167365	-0,282144	0,200000	0,283333	0,485714	0,400000
CD163+ КП	-0,150000	-0,166667	0,267785	-0,367642	0,016667	-0,083333	-0,142857	-0,100000
CD206+ БП	0,075955	0,016879	0,063562	-0,164516	0,531688	0,573886	0,927634	0,400000
CD206+ КП	0,217575	0,435150	0,491597	0,390648	0,075314	0,125524	-0,142857	-0,200000
Стабилин-1+ БП	-0,083683	0,133892	-0,302521	-0,231813	-0,083683	-0,100419	0,115954	-0,205196
Стабилин-1+ КП	-0,550000	-0,433333	-0,125524	-0,350543	-0,516667	-0,583333	-0,428571	-0,700000
CD163+ ГМ	0,200000	0,028571	0,714286	0,347863	0,314286	0,314286	0,400000	1,000000
CD206+ ГМ	0,144943	0,405840	0,637748	0,250000	0,492805	0,492805	-0,400000	1,000000
Стабилин-1+ ГМ	0,078788	0,115152	0,097265	0,401303	-0,042424	-0,175758	0,071429	-0,257143
CD68+ ГМ	0,285716	0,370822	0,210366	0,532572	0,036474	0,012158	0,357143	-0,257143

Примечание: БП – белая пульпа, ГМ – головной мозг, ИЗ – инфарктная зона, КП – красная пульпа. А – вся выборка, Б – ранний постинфарктный период, В – отдаленный постинфарктный период.

Обсуждение

В настоящий момент одним из ключевых аспектов ведения пациентов с ИМ КШ является восстановление и поддержание оптимальных параметров гемодинамики путем использования современных достижений фармакологии и сердечно-сосудистой хирургии. Однако, как показывает реальная клиническая практика, данный подход достиг своего предела в отношении влияния на исходы и прогнозы данного осложнения ИМ [9]. Одним из возможных механизмов развития и прогрессирования ИМ КШ является развитие СВР в ответ на возникающую гипоксию и гипоперфузию органов, а также зачастую сочетанное воздействие инфекционной патологии [10]. Понимание клеточно-молекулярных изменений, происходящих как на системном, так и на органном уровне, позволит нам приблизиться к пониманию места и роли СВР в процессе развития ИМ КШ.

Само течение постинфарктной воспалительной реакции в тканях миокарда было описано ранее, имеются данные о вовлеченности в этот процесс межорганных связей – кардиоренальной, кардиоспленальной и кардиocereбральной [10–12]. Влияние СВР на возникновение таких осложнений, как развитие острого почечного повреждения, острого делирия при ИМ также активно изучается исследователями. Ряд косвенных данных указывают и на вовлеченность СВР в их развитие и прогрессирование [16]. Однако большинство ранее полученной информации о месте и роли СВР в развитии и прогрессировании ИМ и его осложнений не систематизировано, отсутствует комплексная оценка полученных данных, зачастую исследования носят экспериментальный характер. Несмотря на тот факт, что ранее нами были освещены отдельные аспекты данного исследования, настоящая статья служит аккумуляцией полученных данных с их комплексной обработкой.

Безусловно, для полного понимания активности течения воспалительной реакции при ИМ как на локальном, так и на системном уровне нам не хватает комплексного понимания динамики уровня циркулирующих в крови маркеров активности СВР и ее последующего сопоставления с клеточными изменениями, происходящими на органном уровне. Кроме того, значимый вклад в понимание данного процесса внесла бы прижизненная оценка активности течения воспалительного процесса в миокарде с последующим определением когорты пациентов с неадекватным воспалительным ответом, возникающим в ответ на ишемию миокарда. Однако в настоящий момент сам вопрос «адекватности» воспалительной постинфарктной реакции, маркеров ее выявления и сроков их оценки остается открытым, равно как и понимание того, какая постинфарктная воспалительная реакция является «неадекватной», «неоптимальной» и связанной с неблагоприятными исходами.

Клинические характеристики исследуемой нами группы пациентов с ИМ КШ сопоставимы с мировыми данными. Среди исследуемых нами пациентов количество лиц с ИМ с подъемом сегмента ST преобладало, что соответствует мировой статистике [17]. Известно, что ИМ с подъемом сегмента ST в 2 раза чаще осложняется развитием КШ. Кроме того, помимо фенотипа ИМ существуют и иные предпосылки к большей вероятности развития ИМ КШ у лиц с острым ИМ, такие как передняя локализация ИМ, блокада левой ножки пучка Гиса, анамнез предшествующего ИМ, наличие трехсосудистого поражения ко-

ронарного русла, пожилой возраст, гипертония, сахарный диабет, возникновение других механических осложнений острого ИМ [17]. Для исследуемой нами выборки пациентов была характерна большая частота повторного ИМ (более чем 50% случаев). Кроме того, интересен и тот факт, что помимо ранее перенесенного острого ИМ зачастую пациенты исследуемой выборки имели в анамнезе ХСН, что также могло вносить определенные коррективы в полученные данные относительно клеточного состава миокарда и других органов, так как существует информация о том, что врожденная иммунная система является более активной у лиц с рецидивирующими событиями [2].

При анализе концентрации исследуемых клеток в миокарде и других органах было обнаружено, что их количество возрастает в ИЗ миокарда, тогда как «на периферии» – в тканях ГМ, селезенки и почек какой-либо динамики исследуемых клеток отмечено не было, кроме снижения уровня CD206+ клеток в почках.

Наиболее интенсивный рост количества изучаемых клеток в ИЗ и пери-ИЗ миокарда был характерен для *стабилин-1+* клеток. *Стабилин-1+* представляет собою рецептор-мусорщик класса H4, который экспрессируется на тканевых МФ и синусоидальных эндотелиоцитах. Экспрессия данного рецептора увеличивается на вышеобозначенных клетках при хронических воспалительных процессах и при онкогенезе. Данные рецепторы активно принимают участие в поглощении продуктов апоптоза и коагуляции крови, обеспечении контакта клеток с экстраклеточным матриксом. Вероятно, они участвуют в кофакторном связывании отдельных бактерий и продуктов их деградаци, что, в свою очередь, ведет к развитию умеренного клеточного стресса и ограничению провоспалительной активности МФ и, возможно, эндотелиоцитов. Эти процессы в совокупности обеспечивают регенерацию (включая ангиогенез) в норме и при разрешении воспаления [18]. Вероятно, значимый рост количества данных клеток отражает активность регенераторной фазы и подтверждает результаты эксперимента, указывающие на преобладание МФ M2 типа в регенераторную фазу ИМ. Однако, возможно, высокая концентрация *стабилин-1+* клеток в ИЗ миокарда на фоне сохраняющейся высокой концентрации клеток с воспалительным фенотипом – CD68+ не способна в оптимальном режиме обеспечить регенераторные потребности миокарда, что в свою очередь связано с неблагоприятным исходом.

Подобную информацию о сочетанно протекающих процессах воспаления и регенерации подтверждает и факт наличия взаимосвязи между уровнем *стабилин-1+* и CD68+ клеток в ИЗ миокарда. Связь между активностью течения СВР и неблагоприятным исходом подтверждают и данные о наличии корреляции между концентрацией CD68+ клеток в КП и развитием осложнения ИМ – аневризмы левого желудочка. Это может указывать на то, что неадекватная затяжная СВР при ИМ сопряжена с неблагоприятными исходами [2]. Сам по себе CD68 является рецептором-мусорщиком класса D и широко представлен на моноцитах и стромальных МФ [19]. Данный тип клеток участвует как в фагоцитозе патогенов, так и в фагоцитарной активности тканевых МФ: во внутриклеточном лизосомальном метаболизме и во внеклеточных взаимодействиях «клетка – клетка», причем последняя функция является более выраженной [19].

Помимо вышеуказанной корреляции уровень *стабилин-1+* клеток также был взаимосвязан с количеством

других клеток макрофагального ряда М2 типа в не-ИЗ миокарда – *CD163+* клеток. *CD163* представляют собой рецепторы-мусорщики класса I, экспрессирующиеся на МФ, клетках ретикулоэндотелиальной системы, тимуса, макрофагах, моноцитах. Данный тип клеток является участником иммунных и гомеостатических процессов, участвует в фагоцитозе старых эритроцитов и продуктов метаболизма железа, проявляет как противовоспалительную, так и умеренную провоспалительную активность [20]. Высокая концентрация данного типа клеток в ИЗ миокарда сопряжена с низким содержанием данного типа клеток в ГМ, что ввиду существования определенного дуализма в отношении понимания роли и места *CD163+* клеток в процессе течения воспалительной реакции может указывать на то, что активность воспалительной реакции максимально выражена в органе-мишени и по остаточному принципу распределена на периферии; а также возможно, что регенераторная потребность в миокарде в условиях его ишемии значимо больше, чем на периферии. Подобное предположение также подтверждает наличие обратной взаимосвязи между уровнем *CD163+* в ИЗ и *CD206+* в почках. Интересен и тот факт, что количество *CD163+* клеток снижалось с возрастом, что подтверждалось наличием обратной корреляции между этими показателями. Кроме того, у лиц с наличием ХСН в анамнезе концентрация *CD163+* клеток в миокарде была ниже, что, возможно, указывает на истощение запаса данного типа клеток в ходе хронического течения заболевания.

Меньшее количество *CD163+* клеток в КП, равно как и меньшее число *CD68+* клеток, было ассоциировано с более редкой встречаемостью осложнений ИМ, таких как рецидив ИМ и развитие аневризмы левого желудочка. КП выполняет фильтрационную функцию, и, вероятно, ее клеточный состав может служить косвенным отражением активности течения СВР в организме [18]. Это может подтверждаться тем, что со временем количество *CD68+*, *стабилин-1+* и *CD163+* клеток в ИЗ миокарда нарастает и становится сопоставимым с их концентрацией в КП селезенки, что, возможно, также характеризует ее фильтрационную функцию. Однако помимо корреляций между уровнем данных клеток в КП также были обнаружены корреляции между количеством *CD206+* клеток в БП селезенки с концентрацией *CD206+* и *CD163+* клеток в ИЗ миокарда, что, вероятно, также свидетельствует о роли БП селезенки в процессах иммуногенеза [10] и может подтверждать тот факт, что несмотря на активный иммуногенез, процесс поступления МФ М2 типа в ткани миокарда либо неоптимальный, либо несвоевременный, что в итоге может приводить к неблагоприятному течению и исходам заболевания. Однако, исходя из наших данных, вероятно, имеет место угнетение иммуногенеза у данной когорты пациентов: несмотря на активный рост количества исследуемых клеток в миокарде, их количество в БП селезенки, основном источнике иммуногенеза, не изменялось.

Количество клеток в КП и БП селезенки было максимальным для всех типов клеток, кроме *CD206+*; их концентрация была максимальной в ИЗ миокарда. Это, возможно, указывает на то, что истощение резервов иммуногенеза сопряжено с летальным исходом. Кроме того, это подтверждает тот факт, что сниженный генез *CD206+* клеток, который отражен как в их малом количестве в БП селезенке, так и в наименее интенсивном приросте к отдаленному периоду ИМ, может указывать на важность

своевременного и оптимального содержания концентрации М2 МФ в процессах постинфарктной регенерации [18]. *CD206* – маннозный рецептор, рецептор-мусорщик класса E, экспрессирующийся на дендритных клетках и стромальных МФ различных органов, является маркером альтернативно активированных МФ М2 типа [17]. Рецептор *CD206* способствует синтезу противовоспалительных цитокинов (включая IL-10) и высоко экспрессируется на связанных с гемоглобином (Hb) МФ – M-(Hb), которые в свою очередь играют протективную роль при атеросклерозе. Другой интересной находкой было снижение *CD206+* МФ в почках у лиц с ИМ КШ, которое в свою очередь было ассоциировано с летальным исходом. Подобные находки, равно как и невыраженный прирост концентрации *CD206+* клеток в миокарде, возможно, указывают на тканевое происхождение *CD206+* клеток и недостаточную для процессов активной регенерации поляризацию МФ М2 типа.

Интересно, что *стабилин-1+* и *CD206+* клетки представляют собой один тип МФ – М2, противовоспалительный. Однако содержание данных клеток как в миокарде, так и в периферических органах, а также изменение их концентрации с течением времени несопоставимы, что, вероятно, может отражать их разную природу, в том числе источники происхождения – пришлые или тканевые МФ [18]. Возможно, *CD206+* клетки относятся к резидентным, так называемым тканевым МФ, и истощаются в процессе ишемии тканей, в то время как *стабилин-1+* клетки представлены преимущественно МФ, поляризованными в условиях ишемии до МФ М2 типа, число которых растет в ответ на ИМ с целью последующей регенерации миокарда, на что указывает их наиболее значимый рост к отдаленному периоду ИМ. Тот факт, что концентрация *стабилин-1+* клеток сопоставима с аналогичной по *CD68+* и *CD163+* клеткам в ИЗ миокарда, указывает на то, что активность процессов репарации и регенерации миокарда и пополняемость ИЗ моноцитами характерны именно для данных типов клеток.

Как было отмечено ранее, данная статья носит описательный характер, для более глубокого понимания течения воспалительной реакции у пациентов с ИМ и его осложнениями. Для оценки ее роли в течении и прогрессировании данного заболевания необходим комплексный анализ, позволяющий сопоставить полученные нами аутопсийные данные с динамикой суррогатных маркеров течения СВР – сывороточных маркеров, отражающих активность воспалительной реакции. Кроме того, необходимо сравнение представленных результатов с данными об активности течения воспалительной реакции приблизительно как у пациентов с ИМ и его осложнениями, так и у лиц из контрольной группы (здоровые добровольцы).

Немаловажным будет сопоставление полученных данных с клиническим течением самого ИМ, а также его осложнений: сравнение с клинико-анамнестическими данными, параметрами гемодинамики, активностью маркеров некроза миокарда и гемодинамического стресса. Современные возможности лабораторной диагностики, визуализирующие методики позволяют нам приблизиться к решению поставленной задачи. Благодаря совместным усилиям многопрофильной команды кардиологов, анестезиологов-реаниматологов, врачей функциональной диагностики, врачей клинической лабораторной диагностики, специалистов по визуализирующим методикам, патологоанатомов становится возможным поиск роли СВР в

развитии и прогрессировании ИМ и его осложнений. Понимание ключевых маркеров развития «неадекватной» воспалительной постинфарктной реакции, конкретизация временных сроков их определения и референсных значений у лиц с ИМ и его осложнениями могут стать ключевыми аспектами в персонализированном подходе ведения данной когорты больных, направленном на улучшение прогноза и исходов и способном оказывать влияние на принятие важных клинических решений, таких как назначение противовоспалительной и эфферентной терапии.

Выводы

Комплексный анализ макрофагальной инфильтрации тканей – миокарда, почек, ГМ и селезенки у пациентов с фатальным ИМ КШ показал, что максимальное, неизменно высокое содержание исследуемых клеток – CD68+, CD163+, CD206+, стабиллин-1+ характерно для одного из ведущих органов иммуногенеза – селезенки. Активное течение СВР на уровне миокарда у лиц с ИМ КШ нашло свое отражение в повышении содержания всех исследуемых типов клеток в ИЗ миокарда. Снижение регенераторных возможностей организма при ИМ КШ отразилось в снижении содержания количества CD206+ клеток в почках. Большое количество межорганных взаимосвязей между клетками макрофагального ряда в раннем периоде ИМ, а также наличие связей между концентрацией макрофагальных клеток в тканях и клиническими данными подтверждают ценность проведения последующего комплексного анализа клеточного состава ткани инфарктированного миокарда в сочетании с динамикой уровня сывороточных маркеров, отражающих активность СВР у пациентов с ИМ КШ.

Литература / References

1. Ong S.B., Hernández-Reséndiz S., Crespo-Avilan G.E., Mukhametshina R.T., Kwek X.Y., Cabrera-Fuentes H.A. et al. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol. Ther.* 2018;186:73–87. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.01.001>.
2. Kologrivova I., Shtatolnikina M., Suslova T., Ryabov V. Cells of the immune system in cardiac remodeling: main players in resolution of inflammation and repair after myocardial infarction. *Front. Immunol.* 2021;12:664457. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.664457>.
3. Halade G.V., Norris P.C., Kain V., Serhan C.N., Ingle K.A. Splenic leukocytes define the resolution of inflammation in heart failure. *Sci. Signal.* 2018;11(520):eaao1818. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aao1818>.
4. Nahrendorf M., Pittet M.J., Swirski F.K. Monocytes: protagonists of infarct inflammation and repair after myocardial infarction. *Circulation.* 2010;121(22):2437–2445. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.916346>.
5. Matter M.A., Paneni F., Libby P., Frantz S., Stähli B.E., Templin C. et al. Inflammation in acute myocardial infarction: the good, the bad and the ugly. *Eur. Heart J.* 2024;45(2):89–103. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad486>.
6. Huang S., Frangogiannis N.G. Anti-inflammatory therapies in myocardial infarction: failures, hopes and challenges. *Br. J. Pharmacol.* 2018;175(9):1377–1400. <https://doi.org/10.1111/bph.14155>.
7. Kapur N.K., Thayer K.L., Zweck E. Cardiogenic shock in the setting of acute myocardial infarction. *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.* 2020;16(1):16–21. <https://doi.org/10.14797/mdcj-16-1-16>.
8. Пантелеев О.О., Рябов В.В. Кардиогенный шок – что нового? *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021;36(4):45–51. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-45-51>.
9. Geppert A., Huber K. Inflammation and cardiovascular diseases: lessons that can be learned for the patient with cardiogenic shock in the intensive care unit. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2004;10(5):347–353. <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000139364.53198.f0>.
10. Heusch G. The spleen in myocardial infarction. *Circ. Res.* 2019;124(1):26–28. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.314331>.
11. Керчева М.А., Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Трусов А.А., Степанов И.В., Кжышкowska Ю.Г. Место кардиоспленальной оси в развитии фатального исхода инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5411. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5411>.
12. Керчева М.А., Рябов В.В., Ребенкова М.С., Ким Б., Рябцева А.Н., Колмаков А.А., Гомбожапова А.Э., Кжышкowska Ю.Г. Особенности макрофагальной инфильтрации почек у пациентов с инфарктом миокарда. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021;36(2):61–69. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-61-69>.
13. Kercheva M.A., Ryabov V.V., Rebenkova M.S., Kim B., Ryabtseva A.N., Kolmakov A.A., Gombozhapova A.E., Kzhyshkowska J.G. Features of renal macrophage infiltration in patients with myocardial infarction. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2021;36(2):61–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-61-69>.
14. Fujii K., Shibata M., Nakayama Y., Ogata F., Matsumoto S., Noshita K. et al. A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation. *Nat. Med.* 2017;23(5):611–622. <https://doi.org/10.1038/nm.4326>.
15. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A. et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(18):2231–2264. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>.
16. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016;37(27):2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
17. Jäckel M., Zotzmann V., Wengenmayer T., Duerschmied D., Biever P.M., Spieler D., et al. Incidence and predictors of delirium on the intensive care unit after acute myocardial infarction, insight from a retrospective registry. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2021;98(6):1072–1081. <https://doi.org/10.1002/ccd.29275>.
18. Moras E., Yakkali S., Gandhi K.D., Virk H.U.H., Alam M., Zaid S. et al. Complications in acute myocardial infarction: navigating challenges in diagnosis and management. *Hearts.* 2024;5(1):122–141. <https://doi.org/10.3390/hearts5010009>.
19. Kzhyshkowska J. Multifunctional receptor stabilin-1 in homeostasis and disease. *Sci. World J.* 2010;10:2039–2042. <https://doi.org/10.1100/tsw.2010.189>.
20. Chistiakov D.A., Killingsworth M.C., Myasoedova V.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. CD68/macrosialin: Not just a histochemical marker. *Lab. Invest.* 2017;97:4–13. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2016.116>.
21. Fischer-Riepe L., Daber N., Schulte-Schrepping J., Vêras De Carvalho B.C., Russo A., Pohlen M. et al. CD163 expression defines specific, IRF8-dependent, immune-modulatory macrophages in the bone marrow. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;146(5):1137–1151. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.02.034>.
22. Пантелеев О.О., Рябов В.В. Кардиогенный шок: Что нового? *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021;36(4):45–51. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-45-51>.
23. Пантелеев О.О., Рябов В.В. Кардиогенный шок: Что нового? *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>.

Информация о вкладе авторов

Керчева М.А., Рябов В.В., Гомбожапова А.Э. – разработка концепции и дизайна публикации, сбор, анализ, систематизация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания. Керчева М.А., Степанов И.В. – анализ и интерпретация данных. Рябов В.В. – поиск литературы, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Керчева Мария Анатольевна, канд. мед. наук, заведующий лабораторией инфаркт-ассоциированного шока, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия; доцент кафедры кардиологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: mariakercheva@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1444-1037>.

Гомбожапова Александра Энхэевна, научный сотрудник, отделение неотложной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия; доцент кафедры кардиологии СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: gombozhapova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-1281-3714>.

Степанов Иван Вадимович, канд. мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: i_v_stepanov@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8543-6027>.

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заместитель директора по научной и лечебной работе, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия; заведующий кафедрой кардиологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>.

Поступила 12.05.2025;
рецензия получена 10.08.2025;
принята к публикации 27.08.2025.

Information on author contributions

Kercheva M.A., Ryabov V.V., Gombozhapova A.E. – study concept and design, data collection, analysis and systematization, justification of the manuscript and verification of critical intellectual content. Kercheva M.A., Stepanov I.V. – data analysis and interpretation. Ryabov V.V. – literature search, data analysis and interpretation, final approval of the manuscript for publication.

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

Information about the authors

Maria A. Kercheva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Infarction-Associated Shock, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia; Associate Professor, Department of Cardiology, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: mariakercheva@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1444-1037>.

Aleksandra A. Gombozhapova, Research Scientist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia; Associate Professor, Department of Cardiology, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: gombozhapova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-1281-3714>.

Ivan V. Stepanov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, Cardiology Research Institute, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: i_v_stepanov@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8543-6027>.

Vyacheslav V. Ryabov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia; Head of the Department of Cardiology, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>.

Received 12.05.2025;
review received 10.08.2025;
accepted for publication 27.08.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-68-75>
УДК 616.379-008.64-036.8

Оценка влияния кетоацидоза на отдаленные исходы и качество жизни у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: данные ретроспективного анализа

Аммар Р.Д., Терещенко Е.А., Абдужабборов Х.М., Токтеева А.О.,
Горева Л.А.

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

Аннотация

Введение. По общемировым данным, распространенность сахарного диабета 1-го типа ежегодно растет. Течение этого заболевания часто осложняется диабетическим кетоацидозом, который значительно ухудшает долгосрочный прогноз для пациентов.

Цель: изучить когорту пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа в зависимости от наличия или отсутствия диабетического кетоацидоза (ДКА), сопоставить исходы и качество жизни пациентов в зависимости от перенесенного ДКА у пациентов с СД 1-го типа.

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы данные 502 пациентов, госпитализированных в ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ» по поводу декомпенсации СД 1-го типа за период с 2022 по 2023 гг. Оценивались клиническо-анамнестические данные, результаты инструментальных (эхокардиография (ЭхоКГ) и рентгенография органов грудной клетки (ОГК)) обследований, проведена оценка наличия или отсутствия ДКА. В отдаленном периоде устанавливался жизненный статус пациентов в рамках телефонного контакта с больным или его ближайшим родственником, а также проводилась оценка качества жизни на основании опросника Short Form-36.

Результаты. Медиана времени наблюдения качества жизни и наличия рецидивов заболевания после выписки составляла 18,5 [12,4; 24,0] мес. В зависимости от наличия или отсутствия ДКА пациенты были разделены на 2 группы: в группу пациентов с диагностированным ДКА (ДКА+) вошли 206 больных, в группу пациентов без признаков кетоацидоза (ДКА-) – 296 человек. Клинически пациенты в группе ДКА+ были моложе, чаще встречались лица мужского пола, продолжительность заболевания была меньше в сравнении с группой ДКА-. Телефонный контакт был установлен с 84,5% ($n = 174$) пациентов группы ДКА+ и 82,1% ($n = 243$) пациентов группы ДКА-. Развитие летального исхода отмечено в 1,9% ($n = 4$) случаев в группе ДКА+ и в 1,0% ($n = 3$) случаев в группе ДКА- ($p = 0,40$). Согласно результатам опросника Short Form-36, статистически значимых различий в оценках физического и психического компонентов здоровья между группами обнаружено не было ($p > 0,05$).

Заключение. Отдаленные исходы у пациентов с СД 1-го типа и ДКА оказались сопоставимы с исходами пациентов без ДКА в анамнезе. Перенесенный ранее ДКА не оказал значимого негативного влияния на качество жизни больных в отдаленном периоде в нашем исследовании.

Ключевые слова:	сахарный диабет 1-го типа; диабетический кетоацидоз; оценка качества жизни; отдаленные исходы; прогноз пациентов с диабетическим кетоацидозом.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	пациенты подписывали добровольное информированное согласие на проведение медицинских вмешательств.
Для цитирования:	Аммар Р.Д., Терещенко Е.А., Абдужабборов Х.М., Токтеева А.О., Горева Л.А. Оценка влияния кетоацидоза на отдаленные исходы и качество жизни у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: данные ретроспективного анализа. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):68–75. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-68-75

Impact of ketoacidosis on long-term outcomes and quality of life in patients with type 1 diabetes mellitus: a retrospective study

Ammar R.D., Tereshchenko E.A., Abdujabborov Kh.M., Tokteeva A.O., Goreva L.A.

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (Patrice Lumumba RUDN), 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation

Abstract

Introduction. There is a rapid increase in the prevalence of type 1 diabetes every year around the world. Often the course of this disease is complicated by the development of diabetic ketoacidosis, which significantly worsens the patient's long-term prognosis.

Aim: To study a cohort of patients with type 1 diabetes mellitus depending on the presence or absence of diabetic ketoacidosis. To compare patient outcomes and quality of life depending on the occurrence of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes mellitus.

Material and Methods. The data of 502 patients hospitalized at the V.V.Vinogradov State Clinical Hospital for the decompensation of type 1 diabetes mellitus for the period from 2022 to 2023 were retrospectively analyzed. Clinical and anamnestic data, the results of instrumental (echocardiography and chest X-ray) examinations were evaluated, the presence or absence of diabetic ketoacidosis was established. In the long-term period, the life status of patients was established by telephone contact with the patient or his relative, and the quality of life was assessed based on the Short Form-36 questionnaire.

Results. Median time of life quality and relapses observation after discharge was 18.5 [12.4; 24.0] months. Depending on the presence or absence of diabetic ketoacidosis, patients were divided into 2 groups: the group of patients with diagnosed diabetic ketoacidosis (DKA+) included 206 patients, the group of patients without signs of ketoacidosis (DKA-) – 296 patients. Clinically, patients in the DKA+ group were younger, males were more common, and disease duration was shorter compared to the DKA- group. Telephone contact was established with 84.5% ($n = 174$) of patients in the DKA+ group and 82.1% ($n = 243$) of patients in the DKA- group. The development of a fatal outcomes was noted in 1.9% ($n = 4$) of cases in the DKA+ group and 1.0% ($n = 3$) of cases in the DKA- group ($p = 0.40$). According to the results of the Short Form-36 questionnaire, there were no significant differences in the assessments of the physical and mental components of health between the groups ($p > 0.05$).

Conclusion. Long-term outcomes in patients with type 1 diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis were comparable to those in patients without a history of diabetic ketoacidosis. Previous diabetic ketoacidosis does not have a significant negative impact on the quality of life of patients in the long term in our trial.

Keywords:	type 1 diabetes mellitus; diabetic ketoacidosis; assessment of quality of life; long-term outcomes; prognosis of patients with diabetic ketoacidosis
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 voluntary informed consent for medical interventions.
For citation:	Ammar R.D., Tereshchenko E.A., Abdujabborov Kh.M., Tokteeva A.O., Goreva L.A. Impact of ketoacidosis on long-term outcomes and quality of life in patients with type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):68–75. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-68-75

Введение

Сахарным диабетом (СД) называют группу метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, обусловленной дефектом секреции инсулина и его действия или обоих этих факторов [1]. Согласно теории G.S. Eisenbarth, СД 1-го типа развивается у генетически предрасположенных лиц под влиянием факторов внешней среды [2]. В настоящее время количество больных СД во всем мире превышает 200 млн человек, а к 2025 г. прогнозируемая численность пациентов с данным диагнозом составит 380 млн [3].

Наиболее опасным для жизни осложнением СД 1-го типа является диабетический кетоацидоз (ДКА), основу патогенеза которого составляет дефицит инсулина с сопутствующим повышением уровня контринсулярных гормонов (катехоламинов, глюкагона, кортизола и гормона роста), приводящий к повышению осмолярности плазмы крови, развитию метаболического ацидоза, внутриклеточной дегидратации и общему обезвоживанию с последующей гиповолемией [4]. Сывороточные уровни глицерина и свободных жирных кислот повышаются из-за неограниченного липолиза. Из-за катаболизма мы-

шечной ткани повышается уровень аланина. Глицерин и аланин служат субстратами печеночного глюконеогенеза, который стимулируется избытком глюкагона, сопутствующим недостаточности инсулина. Повышенное содержание глюкагона стимулирует в митохондриях превращение свободных жирных кислот в кетоновые тела, поэтому симптомокомплекс ДКА включает в себя триаду – гипергликемию, гиперкетонемию и метаболический ацидоз [5]. Впервые данное состояние подробно охарактеризовал немецкий патолог Юлиус Дрешфельд в Королевском колледже врачей в Лондоне в 1886 г. [6]. Развитие данного осложнения диагностируется в 10–100 случаях в год на 1 000 больных СД 1-го типа, а смертность, по разным данным, составляет от 3 до 5% [7, 8].

Основными факторами риска развития ДКА при впервые диагностированном СД 1-го типа являются женский пол, а при хроническом течении диабета – плохой гликемический контроль, пропуск инъекции инсулина, перенесенные хирургические вмешательства, инфекционные заболевания вирусной или бактериальной этиологии, а также длительная терапия гормональными препаратами [5, 9].

C.R. Hurtado и соавт. (2019), проанализировавшие течение ДКА у 479 690 пациентов, отметили, что более чем у 40% больных в течение первых 2 нед. после первого ДКА отмечается рецидивирование данного осложнения [10]. При этом развитие повторного ДКА сопряжено с более высоким риском летального исхода. Так, уровень смертности при впервые развившемся ДКА составляет около 5%, тогда как при наличии перенесенного ДКА в анамнезе летальность уже достигает 23% [11]. В связи с этим изучение влияния перенесенного ДКА на дальнейший прогноз и качество жизни пациентов с СД 1-го типа все еще остается актуальной исследовательской задачей.

Цель: исследование влияния перенесенного ДКА на физическое и эмоциональное состояние по опроснику Short Form-36 и отдаленный прогноз пациентов с СД 1-го типа.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены данные 502 пациентов, госпитализированных в отделение реанимации ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ» с декомпенсацией СД 1-го типа в период 2022–2023 гг.

В исследование включались пациенты с подтвержденным СД 1-го типа в возрасте старше 18 лет; исключались больные с диагностированным ранее СД 2-го типа. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на проведение медицинских вмешательств.

Всем пациентам в рамках госпитализации выполнялся полный объем лечебных и диагностических мероприятий в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов взрослого возраста с СД 1-го типа [12].

Факт наличия СД 1-го типа устанавливался на основании опроса пациента при поступлении, данных анамнеза и медицинской документации, а также подтверждался результатами лабораторной диагностики. В рамках госпитализации проводился сбор жалоб, объективное и инструментальное (эхокардиография (ЭхоКГ), рентгенография органов грудной клетки (ОГК)) обследование, устанавливалось наличие или отсутствие ДКА. ДКА диагностировался при увеличении уровня глюкозы крови на-

тощак более 13,9 ммоль/л, гиперкетонемии (> 5 ммоль/л), кетонурии ($\geq ++$) и метаболическом ацидозе ($\text{pH} < 7,3$; уровень бикарбоната < 15 ммоль/л) [12].

Жизненный статус больных определялся в рамках телефонного контакта с пациентом или его ближайшим родственником и на основании данных электронной медицинской документации в системе ЕМИАС в период с 01.07.2024 по 01.08.2024 г. Проводилась оценка качества жизни по опроснику Short Form-36 (SF-36), наличию субъективных жалоб, случаев повторных госпитализаций и их причин (СД, ДКА, гипогликемия, онкология, нестабильная стенокардия, пиелонефрит, плановая госпитализация, другие причины), рассматривались причины летальных исходов.

Качество жизни определялось при помощи опросника SF-36, включавшего 36 вопросов, оцениваемых по шкале от 0 до 100%, позволяющих проанализировать физический и психологический компоненты здоровья [13]. Компоненты здоровья оценивались на основании группировки 8 шкал. Физический компонент включал в себя следующие шкалы: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли и общее состояние здоровья, психологический компонент – психическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование, жизненная активность. Чем более высокую оценку отмечал пациент, тем более высокий уровень субъективного качества жизни ему соответствовал.

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием пакетов прикладных программ Excel 2019 (Microsoft, США), SPSS STATISTICA v. 26 (IBM, США). Для проверки распределения количественных показателей на нормальность применялся критерий Колмогорова – Смирнова с коррекцией Лиллиефорса. Гипотеза о нормальности распределения была отклонена во всех случаях проверки, поэтому количественные показатели описывались медианой и межквартильным промежутком, Me [Q1; Q3]. Качественные признаки представлены абсолютными (n) и относительными (в %) частотами их выявления.

Сравнения количественных показателей в двух независимых группах проводились по критерию Манна – Уитни. Значимость различий качественных показателей в двух независимых группах оценивалась с использованием χ^2 -критерия Пирсона или точного критерия Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

Медиана возраста пациентов, включенных в анализ, составила 35,0 [27,0; 44,0] лет. Подавляющее число пациентов составляли мужчины – 71,1% ($n = 357$). У 28,6% ($n = 140$) больных декомпенсация являлась дебютом СД 1-го типа.

Для дальнейшего анализа в зависимости от наличия или отсутствия ДКА, выявленного в текущую госпитализацию, пациенты были разделены на 2 группы: в группу пациентов с диагностированным ДКА (ДКА+) вошли 206 больных, в группу пациентов без признаков ДКА (ДКА–) – 296 человек. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов по группам представлена в таблице 1.

Пациенты группы ДКА+ были несколько моложе по сравнению с пациентами группы ДКА– (34,0 [25,0;

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ДКА+ и ДКА–**Table 1.** Clinical and anamnesic characteristics of patients in groups DKA+ and DKA–

Показатели	ДКА+, <i>n</i> = 206	ДКА–, <i>n</i> = 296	<i>p</i> -value
Возраст, лет	34,0 [25,0; 43,0]	36,0 [29,0; 45,0]	0,05
Мужской пол, <i>n</i> (%)	141 (68,5)	216 (73,0)	0,27
ИМТ, кг/м ²	22,0 [19,6; 24,7]	23,1 [20,1; 26,0]	0,06
Длительность СД 1-го типа, лет	10,0 [5,0; 14,0]	11,0 [5,0; 17,5]	0,21
Курение, <i>n</i> (%)	28 (13,6)	43 (14,5)	0,77
Чрезмерное употребление алкоголя в анамнезе, <i>n</i> (%)	15 (7,3)	31 (10,5)	0,23
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	51 (24,76)	113 (38,2)	0,002
ПИКС, <i>n</i> (%)	5 (2,4)	5 (1,7)	0,56
ЧКВ в анамнезе, <i>n</i> (%)	4 (1,9)	4 (1,4)	0,60
АКШ в анамнезе, <i>n</i> (%)	1 (0,5)	1 (0,3)	0,80
ХСН в анамнезе, <i>n</i> (%)	5 (2,4)	18 (6,1)	0,06
ФП в анамнезе, <i>n</i> (%)	0	3 (1,0)	0,15
Сенсорная форма полинейропатии, <i>n</i> (%)	73 (35,4)	155 (52,4)	0,0002

Примечание: ДКА – диабетический кетоацидоз, ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АКШ – коронарное шунтирование, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий.

Таблица 2. Субъективные жалобы и данные объективного обследования пациентов по группам**Table 2.** Subjective complaints and data from an objective examination of patients by groups

Показатели	ДКА+, <i>n</i> = 206	ДКА–, <i>n</i> = 296	<i>p</i> -value
Жалобы при поступлении			
Снижение массы тела, <i>n</i> (%)	24 (11,7)	55 (18,6)	0,04
Слабость, <i>n</i> (%)	159 (77,2)	89 (30,0)	<0,05
Сухость во рту, <i>n</i> (%)	206 (100)	296 (100)	1,0
Жажда, <i>n</i> (%)	206 (100)	296 (100)	1,0
Тахипноэ, <i>n</i> (%)	164 (80,0)	14 (4,7)	<0,0001
Тошнота, <i>n</i> (%)	160 (78)	40 (13,5)	<0,0001
Полиурия, <i>n</i> (%)	166 (80,5)	70 (23,7)	0,001
Головокружение, <i>n</i> (%)	170 (82,5)	29 (9,8)	0,75
Данные при поступлении			
Систолическое АД, мм рт. ст.	105,0 [100,0; 110,0]	120,0 [115,0; 125,0]	<0,05
Диастолическое АД, мм рт. ст.	70,0 [65,0; 75,0]	75,0 [70,0; 80,0]	<0,05
ЧСС, уд/мин	110 [100,0; 122,0]	76,0 [70,0; 81,0]	<0,05
Нарушения ритма сердца, <i>n</i> (%)	4 (2,0)	1 (0,4)	0,09
ЧДД	25,0 [20,0; 30,0]	17,0 [16,0; 18,0]	<0,05
SpO ₂ , %	97,0 [97,0; 98,0]	97,0 [97,0; 97,8]	0,49
Наличие хрипов в легких, <i>n</i> (%)	2 (1,0)	4 (1,5)	0,66

Примечание: АД – артериальное давление, ДКА – диабетический кетоацидоз, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – частота дыхательных движений.

43,0] против 36,0 [29,0; 45,0] лет, $p = 0,050$). По длительности СД 1-го типа группы были сопоставимы ($p > 0,05$). В группе ДКА+ 25% пациентов были старше 43 лет, артериальная гипертензия (АГ) в анамнезе встречалась у 25% ($n = 51$) пациентов, у пациентов в группе ДКА– частота встречаемости АГ была выше 38,2% ($n = 113$; $p = 0,002$). Более половины больных группы ДКА– имели в анамнезе сенсорную форму полинейропатии (52,4%, $n = 155$).

Данные объективного обследования больных по группам представлены в таблице 2.

У пациентов в двух группах наблюдались статистически не различающиеся клинические симптомы при поступлении: сухость во рту и жажда ($p = 1,0$). Тахипноэ встречалось значительно чаще у пациентов из группы ДКА+ в сравнении с группой ДКА– (80% ($n = 164$) против 4,7% ($n = 14$), $p < 0,0001$). Тошноту отмечали 78% ($n = 160$) больных группы ДКА+ и 13,5% ($n = 40$) больных группы ДКА– ($p < 0,0001$). Сопутствующее снижение массы тела и учащенное мочеиспускание значительно чаще диагностировались в группе пациентов ДКА+ по сравнению с пациентами группы ДКА– ($p < 0,05$).

По данным объективного обследования, медианы показателей систолического и диастолического артериального давления (АД) статистически значимо отличались в группах пациентов ДКА+ и ДКА– (105,0 [100,0; 110,0] против 120,0 [115,0; 125,0] мм рт. ст. для систолического АД и 70,0 [65,0; 75,0] против 75,0 [70,0; 80,0] мм рт. ст. для диастолического АД соответственно, $p < 0,05$). За счет состояния гиповолемии также отмечалось статистически значимое преобладание тахикардии при поступлении в группе больных ДКА+ (110,0 [100,0; 122,0] против 76,0 [70,0; 81,0] уд/мин, $p < 0,05$).

Кетонурия отмечалась у всех пациентов группы ДКА+ (100% ($n = 206$)), тогда как в группе больных ДКА кетонурия диагностировалась только у 1 пациента (0,33% ($n = 1$), $p < 0,001$).

Результаты инструментального обследования у пациентов по группам представлены в таблице 3.

Согласно результатам ЭхоКГ, медиана показателя фракции выброса ЛЖ в группе пациентов ДКА+ составила 70,0 [67,0; 72,8] %, тогда как в группе больных ДКА– 60,0 [55,0; 63,0] %, $p < 0,05$. У пациентов группы ДКА+ отмечалась несколько большая медиана КДР ЛЖ по

Таблица 3. Результаты инструментального обследования пациентов по группам

Table 3. Results of instrumental examination of patients by groups

Показатели	ДКА+, <i>n</i> = 206 ЭхоКГ	ДКА–, <i>n</i> = 296	<i>p</i> -value
Корень аорты, см	3,1 [2,8; 3,3]	3,0 [2,9; 3,3]	0,82
Размер ЛП, см	3,5 [3,1; 3,7]	3,4 [3,2; 3,7]	0,81
КДР ЛЖ, см	4,6 [4,1; 4,9]	4,2 [3,9; 4,5]	0,03
КСР ЛЖ, см	2,8 [2,5; 3,3]	2,7 [2,3; 2,9]	0,14
Фракция выброса ЛЖ, %	70,0 [67,0; 72,8]	60,0 [55,0; 63,0]	<0,05
Толщина МЖП, см	0,9 [0,8; 1,0]	1,0 [0,9; 1,1]	0,14
Толщина ЗСЛЖ, см	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,2]	0,47
Размер ПП (поперечник), см	3,5 [3,1; 3,7]	3,5 [3,3; 3,7]	0,67
Размер ПП (длинник), см	4,3 [3,9; 4,6]	4,4 [4,1; 4,7]	0,45
Размер ПЖ, см	2,6 [2,5; 2,8]	2,7 [2,5; 2,9]	0,49
СДЛА, мм рт. ст.	25,0 [22,8; 27,3]	25,0 [20,0; 28,0]	0,88
Диастолическая дисфункция ЛЖ, <i>n</i> (%)	8 (3,9)	14 (4,7)	0,12
Поражение аортального клапана, <i>n</i> (%)	6 (2,9)	16 (5,4)	0,06
Поражение митрального клапана, <i>n</i> (%)	9 (4,4)	17 (5,7)	0,28
Рентгенография ОГК			
Изменение легочного рисунка, <i>n</i> (%)	20 (9,7)	40 (13,5)	0,14
Малоструктурные корни легких, <i>n</i> (%)	42 (20,4)	76 (25,7)	0,09
Заполненные синусы, <i>n</i> (%)	2 (1,0)	3 (1,0)	0,93
Измененный контур диафрагмы, <i>n</i> (%)	1 (0,5)	3 (1,0)	0,49
Расширенное сердце, <i>n</i> (%)	16 (7,8)	28 (9,5)	0,43
Уплотненная аорта, <i>n</i> (%)	19 (9,2)	32 (10,8)	0,47

Примечание: ДКА – диабетический кетоацидоз, ЭхоКГ – эхокардиография, ЛП – левое предсердие, КДР – конечный диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, КСР – конечный систолический размер, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, СДЛА – систолическое давление легочной артерии, ОГК – органы грудной клетки.

Таблица 4. Отдаленные результаты пациентов в группах ДКА+ и ДКА–

Table 4. Long-term outcomes of patients by groups DKA+ and DKA–

Показатели	ДКА+, <i>n</i> = 174	ДКА–, <i>n</i> = 243	<i>p</i> -value
Повторные госпитализации, <i>n</i> (%)	19 (10,9)	19 (7,8)	0,13
Срок до повторной госпитализации, мес.	10,6 [8,8; 13,6]	11,7 [5,6; 16,7]	0,97
Прием бета-адреноблокаторов, <i>n</i> (%)	7 (4,0)	4 (1,7)	0,11
Прием антигипертензивных препаратов, <i>n</i> (%)	7 (4,0)	15 (6,2)	0,31
Опросник SF-36			
Физический компонент здоровья (РН)			
Физическое функционирование, %	60,0 [35,0; 70,0]	57,5 [17,5; 68,8]	0,61
Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием, %	75,0 [50,0; 100,0]	50,0 [20,2; 100,0]	0,07
Интенсивность боли, %	84,0 [68,0; 100,0]	92,0 [50,3; 100,0]	0,54
Общее состояние здоровья, %	72,0 [57,0; 80,0]	59,5 [42,5; 80,8]	0,56
Психологический компонент здоровья (МН)			
Жизненная активность, %	65,0 [60,0; 80,0]	62,5 [51,3; 75,0]	0,48
Социальное функционирование, %	100,0 [100,0; 100,0]	87,5 [75,0; 100,0]	0,15
Роль в функционировании, обусловленное эмоциональным состоянием, %	83,4 [66,7; 100,0]	66,7 [33,4; 100,0]	0,17
Психическое здоровье, %	72,0 [64,0; 84,0]	74,0 [68,0; 80,0]	0,78
Физический компонент здоровья (РН), %	47,0 [36,4; 48,9]	46,1 [36,3; 48,5]	0,40
Психический компонент здоровья (МН), %	57,8 [51,0; 60,2]	57,7 [47,9; 60,1]	0,63

Примечание: МН – mental health, РН – physical health, SF-36 – short form-36, ДКА – диабетический кетоацидоз, иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента. ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, СДЛА – систолическое давление легочной артерии, ОГК – органы грудной клетки.

сравнению с пациентами группы ДКА– (4,6 [4,1; 4,9] против 4,2 [3,9; 4,5] см, $p = 0,03$). Уровень СДЛА в обеих группах соответствовал нормальным средне-популяционным показателям ($p > 0,05$). Диастолическая дисфункция ЛЖ диагностировалась у 3,9% ($n = 8$) больных в группе ДКА+ и у 4,7% ($n = 14$) больных группы ДКА– ($p = 0,12$). По результатам рентгенографии ОГК, статистически значимых различий между группами ДКА+ и ДКА– выявлено не было.

Длительность госпитализации по поводу декомпенсации СД 1-го типа была несколько больше у пациентов группы ДКА+ по сравнению с пациентами группы ДКА– (7,0 [5,0; 8,0] против 6,0 [3,0; 7,0] дней, $p < 0,0001$). Ле-

тальный исход отмечался в 4,4% ($n = 9$) случаев в группе ДКА+ и в 5,8% ($n = 17$) случаев в группе ДКА– ($p = 0,49$).

Медиана периода наблюдения составила 18,5 [12,4; 24,0] мес. В рамках отдаленного контроля телефонный контакт был установлен с 84,5% ($n = 174$) пациентов группы ДКА+ и 82,1% ($n = 243$) пациентов группы ДКА–. Результаты телефонного опроса пациентов или их ближайших родственников по группам представлены в таблице 4.

Летальный исход после выписки зарегистрирован у 1,9% ($n = 4$) больных в группе ДКА+ и 1,0% ($n = 3$) больных в группе ДКА– ($p = 0,40$). Основными причинами летального исхода среди пациентов группы ДКА+ в равной

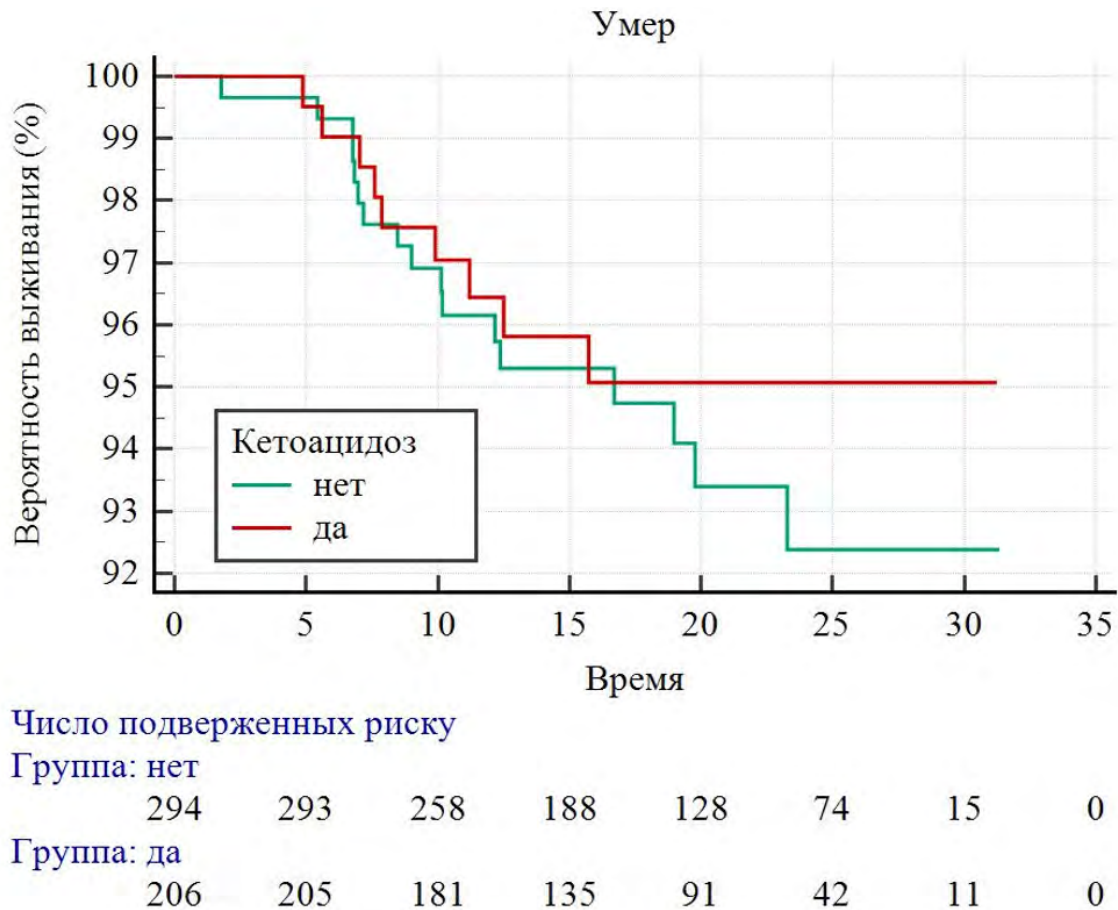


Рис. 1. Кривые выживаемости Каплана – Майера в группах пациентов с кетоацидозом и без него
Fig. 1. Kaplan – Meier survival curves of patients with and without ketoacidosis

степени являлись острой почечной недостаточностью с последующей дисфункцией почек (50%, $n = 2$) и повторная декомпенсация СД 1-го типа (50%, $n = 2$; $p = 0,41$). В группе пациентов ДКА– летальные исходы были обусловлены развитием декомпенсации диабета (100% ($n = 3$)). Основной причиной, потребовавшей повторного обращения в стационар в группе ДКА+, являлась декомпенсация СД 1-го типа (4,0%, $n = 7$ и 3,3%, $n = 8$ соответственно; $p = 0,44$). Повторное развитие ДКА отмечалось у 2,3% ($n = 4$) больных группы ДКА+.

На представленных на рисунке 1 кривых Каплана Майера пациенты в группах ДКА+ и ДКА– характеризовались сопоставимой выживаемостью в течение всего периода наблюдения.

Несмотря на отсутствие статистической значимости, по результатам опросника SF-36 для пациентов группы ДКА+ отмечалась тенденция к несколько более высокой оценке качества жизни как для каждого отдельного фактора-шкалы, так и на основании суммарной оценки всех 8 шкал ($p > 0,05$). Факторы ролевого функционирования, обусловленные физическим (75,0 [50,0; 100,0] против 50,0 [20,2; 100,0] %, $p = 0,07$) и эмоциональным состоянием (83,4 [66,7; 100,0] против 66,7 [33,4; 100,0] %, $p = 0,17$), более позитивно оценивались больными группы ДКА+ по сравнению с больными группы ДКА–. Пациенты с ДКА в анамнезе в среднем выставляли максимальную оценку при оценке социального функционирования (100,0 [100,0; 100,0] против 87,5 [75,0; 100,0] % соответственно, $p = 0,15$). Медиана показателя суммарной оценки физического компонента здоровья (PH) составила 47,0 [36,4;

48,9] % в группе ДКА+ и 46,1 [36,3; 48,5] % в группе ДКА– ($p = 0,40$). Суммарные оценки психического компонента здоровья (MH) оказались сопоставимы в обеих группах (57,8 [51,0; 60,2] и 57,7 [47,9; 60,1] % соответственно, $p = 0,63$).

Обсуждение

Изучению влияния перенесенного ДКА на отдаленный прогноз и качество жизни у пациентов с СД 1-го типа посвящен ряд крупных клинических исследований.

Так, L.C. Azevedo и соавт. (2014) проанализировали показатели летальности у 76 пациентов с СД 1-го типа, осложнившимся развитием ДКА в течение года после выписки из стационара. В результате летальный исход был зафиксирован в 9% ($n = 7$) случаев у пациентов данной группы [14].

Схожие результаты были опубликованы в отчете M. Michaelis и соавт. (2021), где ретроспективно были исследованы исходы у 160 пациентов как СД 1-го, так и 2-го типа. В течение 7-летнего периода наблюдения показатели смертности у больных с СД и ДКА в анамнезе составили 9% ($n = 15$). Также авторы отмечают, что все зарегистрированные неблагоприятные исходы приходились на старшую возрастную группу пациентов, средний возраст умерших составлял $68,0 \pm 10,0$ лет [8].

В проспективном когортном исследовании R.T.L. Nunes и соавт. (2021) были получены более высокие показатели летальности среди лиц с СД 1-го типа и ДКА по сравнению с описанными выше исследованиями. Так, проанализировав данные 55 пациентов, отмечалась тен-

денция к постепенному росту числа летальных исходов на протяжении двухлетнего периода наблюдения. Смертность через 6 мес. после выписки из стационара по поводу СД 1-го типа, осложненного ДКА, составляла 9,6% ($n = 5$), через год – 13,5% ($n = 7$). У 1/5 пациентов с ДКА в анамнезе через 2 года наблюдения был зарегистрирован летальный исход [15].

В работе Е. Putula и соавт. (2021) было продемонстрировано неблагоприятное прогностическое влияние перенесенного ДКА на отдаленный исход. Так, уровень смертности был в 6 раз выше у пациентов с СД 1-го типа, осложнившимся развитием ДКА, по сравнению с пациентами с СД 1-го типа без данного осложнения (OR 6,28; 95% ДИ: 3,17–12,42; $p < 0,05$). Показатель летальности составил 10% ($n = 28$) в течение 3 лет наблюдения [16].

D.R. Budhram и соавт. (2024) опубликовали результаты наблюдения за 1 441 пациентом на протяжении 34 лет, из которых у 297 был диагностирован ДКА. В группе пациентов с перенесенным ДКА показатель смертности от всех причин составил 4% ($n = 11$), тогда как в группе пациентов без ДКА в анамнезе частота летальных исходов была не более 1% ($n = 17$), $p < 0,001$. По результатам однофакторного регрессионного анализа с поправкой на возраст и пол было установлено, что наличие ДКА в анамнезе в 8 раз увеличивало риск неблагоприятного исхода в отдаленном периоде (HR 8,28; 95% ДИ: 3,74–18,32; $p < 0,001$) [17].

По результатам нашего исследования, частота летальных исходов в отдаленном периоде (18 мес. наблюдения) составила 1,9% у пациентов с перенесенным ДКА и 1,0% у пациентов без ДКА в анамнезе ($p > 0,05$), что несколько ниже по сравнению с данными литературы. Полученные различия могут быть обусловлены малым периодом наблюдения за исследуемой когортой пациентов, что требует дальнейшего уточнения.

В ряде публикаций особое внимание также уделяется изучению неблагоприятного прогностического влияния случаев рецидива ДКА на отдаленные исходы у пациентов с СД 1-го типа. Так, в ретроспективном анализе Е. Golbets и соавт. (2021), включавшем данные 281 пациента с первичным ДКА и 104 пациентов с повторным ДКА, было установлено, что рецидив кетоацидоза являлся достоверным неблагоприятным предиктором летального исхода в течение 1 года (HR 0,172; 95% ДИ: 0,04–0,742; $p = 0,018$) [18]. Схожее негативное влияние повторных случаев ДКА было отмечено в работе М. Michaelis и соавт. (2021), описанной выше, где среди 15 умерших пациентов у 20% ($n = 3$) в анамнезе отмечались случаи повторных госпитализаций по поводу рецидива ДКА [8]. В нашем исследовании не проводился дополнительный поиск возможных ассоциаций наличия повторного ДКА в анамнезе с летальным исходом, при этом за весь период наблюдения развитие рецидива ДКА отмечалось только в 2,3% случаев.

Установлено, что хронические заболевания оказывают значимое отрицательное влияние как на физическое, так и на психическое качество жизни больного, а также снижают его социальную активность. В частности, пациенты с СД 1-го типа часто могут предъявлять жалобы на психологическое и эмоциональное истощение, а также чувство усталости, обусловленное необходимостью постоянного контроля за своим пищевым рационом, соблюдением режима инсулинотерапии, объема физических нагрузок. Так, в исследовании J. Alonso и соавт. (2004) на примере популяционного опроса жителей 8 стран (Да-

ния, Франция, Германия, Италия, Япония, Нидерланды, Норвегия, США) было продемонстрировано достоверное неблагоприятное прогностическое влияние любого хронического заболевания, в частности СД, на удовлетворенность пациента собственной жизнью ($p < 0,05$) [19]. В отчете L. Randall и соавт. (2011), посвященном сравнению качества жизни у 73 пациентов с первичным ДКА и 91 пациентов с рецидивом ДКА, медианные уровни РН и МН составляли $40,2 \pm 7,4$ и $42,6 \pm 8,1\%$ соответственно для всей выборки [20]. В нашем исследовании были получены несколько большие баллы в оценке РН и МН в обеих группах: так, в группе пациентов с ДКА показатель РН составлял 47,0 [36,4; 48,9] %, показатель МН – 57,8 [51,0; 60,2] %; в группе пациентов без перенесенного ДКА РН – 46,1 [36,3; 48,5] % и МН – 57,7 [47,9; 60,1] % ($p > 0,05$). Таким образом, качество жизни пациентов с СД 1-го типа, осложнившимся развитием ДКА, сопоставимо с качеством жизни пациентов с СД 1-го типа и без ДКА в анамнезе, согласно результатам нашего исследования.

Ограничениями нашего исследования являлись малый период наблюдения, а также недостижение полного охвата исследуемой когорты пациентов в рамках телефонного контакта в отдаленном периоде.

Заключение

Показатели летальности в отдаленном периоде у пациентов с СД 1-го типа, осложнившимся развитием ДКА, сопоставимы с показателями пациентов без ДКА в анамнезе. Несмотря на наличие перенесенного ДКА в анамнезе, пациенты данной группы более позитивно оценивают как физический, так и психический компоненты жизни по сравнению с больными без данного осложнения. Таким образом, ДКА не оказывает значимого негативного влияния на качество жизни у пациентов с СД 1-го типа в отдаленном периоде.

Литература / References

1. Анциферов М.Б., Котешкова О.М., Клейменова С.А. Инициация терапии с использованием инсулиновой помпы у больных сахарным диабетом типа 1. *Фарматека*. 2011;216(3):30–37. EDN: NTWRPN. Anciferov M.B., Koteschkova O.M., Klejmenova S.A. Initiation of therapy using an insulin pump in patients with type 1 diabetes mellitus. *Farmateka*. 2011;216(3):30–37. (In Russ.). EDN: NTWRPN.
2. Eisenbarth G.S. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *New England journal of medicine*. 1986;314(21):1360–1368. <https://doi.org/10.1056/NEJM198605223142106>.
3. Максимова Е.Г., Бондарь И.А. Декомпенсация сахарного диабета I типа и частота поздних сосудистых осложнений. *Сибирское медицинское обозрение*. 2010;64(4):81–85. EDN: MTBGKL. Maksimova E.G., Bondar' I.A. Decompensation of type 1 diabetes and frequency of late vascular complications. *Siberian medical review*. 2010;64(4):81–85. (In Russ.). EDN: MTBGKL.
4. Гончарова О.В., Зими́на Н.В., Деви́шев Р.И. Значение «Школ сахарного диабета» в профилактике сахарного диабета и его осложнений у детей и взрослых. *РМЖ*. 2012;20(20):1001–1007. EDN: PMYIHN. Goncharova O.V., Zimina N.V., Devishev R.I. The importance of «Diabetes Schools» in the prevention of diabetes mellitus and its complications in children and adults. *RMJ*. 2012;20(20):1001–1007. (In Russ.). EDN: PMYIHN.
5. Umpierrez G., Korytkowski M. Diabetic emergencies – ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016;12(4):222–232. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.15>.
6. Nyenwe E.A., Kitabchi A.E. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism*. 2016;65(4):507–521. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.007>.
7. Foster N.C., Beck R.W., Miller K.M., Clements M.A., Rickels M.R., DiMeglio L.A. et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D exchange in 2016–2018. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019;21(2):66–72. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0384>.

8. Michaelis M., Shochat T., Shimon I., Akirov A. Features and long-term outcomes of patients hospitalized for diabetic ketoacidosis. *Diabetes/ metabolism research and reviews*. 2021;37(6):e3408. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3408>.
9. Быков Ю.В. Диабетический кетоацидоз у детей и подростков: от патофизиологии до профилактики. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021;2:85–95. https://doi.org/10.52485/19986173_2021_2_85.
- Bykov Yu.V. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents: from pathophysiology to prevention. *Zabaijal'skij medicinskij vestnik*. 2021;2:85–95. (In Russ.). https://doi.org/10.52485/19986173_2021_2_85.
10. Hurtado C.R., Lemor A., Vallejo F., Lopez K., Garcia R., Mathew J. et al. Causes and predictors for 30-day re-admissions in adult patients with diabetic ketoacidosis in the united states: a nationwide analysis, 2010–2014. *Endocrine Practice*. 2019;25(3):242–253. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0457>.
11. Gibb F.W., Teoh W.L., Graham J., Lockman K.A. Risk of death following admission to a UK hospital with diabetic ketoacidosis. *Diabetologia*. 2016;59(10):2082–2087. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4034-0>.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Никонова Т.В., Сухарева О.Ю. и др. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(1S):42–114. <https://doi.org/10.14341/DM12505>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., Shamkhalova M.S., Nikonova T.V., Sukhareva O.Y. et al. Diabetes mellitus type 1 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020;23(1S):42–114. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM12505>.
13. Ware Jr. J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*. 1992;30(6):473–83. PMID: 1593914.
14. Azevedo L.C., Choi H., Simmonds K., Davidow J., Bagshaw S.M. Incidence and long-term outcomes of critically ill adult patients with moderate-to-severe diabetic ketoacidosis: retrospective matched cohort study. *Journal of critical care*. 2014;29(6):971–977. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.07.034>.
15. Nunes R.T.L., Mota C.F.M.G.P., Lins P.R.G., Reis F.S., Resende T.C.F., Barberino L.A. et al. Incidence, characteristics and long-term outcomes of patients with diabetic ketoacidosis: a prospective prognosis cohort study in an emergency department. *Sao Paulo Medical Journal*. 2021;139(1):10–17. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2020.0285.R1.21102020>.
16. Putula E., Huhtala H., Vanhamäki S., Laatikainen T., Tahkola A., Hannula P. et al. Clinical characteristics and prognoses of patients with diabetic ketoacidosis in Finland. *Diabetes Epidemiology and Management*. 2023;10:100129. <https://doi.org/10.1016/j.deman.2023.100129>.
17. Budhram D.R., Bapat P., Bakhsh A., Abuabat M.I., Verhoeff N.J., Mumford D. et al. Prognostic implications of diabetic ketoacidosis in adults on long-term mortality and diabetes-related complications. *Canadian Journal of Diabetes*. 2024;48(7):462–470.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2024.07.002>.
18. Golbets E., Brandstaetter E., Sagy I., Zimhony-Nissim N., Lipnitski I., Musa H. et al. Predictors and outcomes of recurrent diabetic ketoacidosis in Israeli adults. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(5):102276. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102276>.
19. Alonso J., Ferrer M., Gandek B., Ware Jr. J.E., Aaronson N.K., Mosconi P. et al. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual. Life Res*. 2004;13(2):283–298. <https://doi.org/10.1023/b:qure.0000018472.46236.05>.
20. Randall L., Begovic J., Hudson M., Smiley D., Peng L., Pitre N. et al. Recurrent diabetic ketoacidosis in inner-city minority patients: behavioral, socioeconomic, and psychosocial factors. *Diabetes Care*. 2011;34(9):1891–1896. <https://doi.org/10.2337/dc11-0701>.

Информация о вкладе авторов

Токтеева А.О. принимала участие в выгрузке историй болезней из архива и переводе данных в таблицу Excel; Терещенко Е.А. составляла шаблон базы данных в Excel, организовала написание программы для автоматического перевода выписных эпикризов в формат Excel, статистическом обчете совместно с Абдужаббаровичем Х.М. и интерпретации полученных результатов с последующим написанием статьи; Аммар Р.Д. осуществлял сбор материала, статистическую обработку материала, представил графическое отображение полученных данных, участвовал в написании разделов «Результаты, Обсуждение»; Горева Л.А. осуществляла подбор литературных данных, сбор материала.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Аммар Ракан Дейа, аспирант, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева, Медицинский институт, РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия, e-mail: rakan_deya@icloud.com; <http://orcid.org/0009-0008-6210-0310>.

Терещенко Екатерина Андреевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева, Медицинский институт РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия, e-mail: keaa@list.ru; <http://orcid.org/0009-0004-0656-2239>.

Абдужаббаров Хуршед Мусинджонович, аспирант, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева, Медицинский институт, РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия, e-mail: abduzhabbarov@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-3086-067X>.

Токтеева Анна Олеговна, студент 4-го курса, Медицинский институт, РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия, e-mail: nyura.tokteeva@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0007-6067-3417>.

Горева Любовь Анатольевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева, Медицинский институт, РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия, e-mail: v.melkumyan@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5456-8545>.

Information on author contributions

Tokteeva A.O. - unloading case histories from the archive and transferring data into excel table; Tereshchenko E.A. - a database template in excel, writing a program for the automatic conversation of discharge epicrisis to excel format; statistical calculation together with Abdujabbarovich H.M. and interpretation of the obtained results, followed by writing an article; Ammar R.D. responsible for data collection, statistical analysis, graphical representation of data, and contributing to the "Results" and "Discussion" sections; Goreva L.A. carried out the selection of literary data, data collection.

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

Information about the authors

Rakan D. Ammar, Graduate Student, Department of Internal Medicine with a Course of Cardiology and Functional Diagnostics named after V.S. Moiseyev, Medical Institute of Patrice Lumumba RUDN, Moscow, Russia, e-mail: rakan_deya@icloud.com; <http://orcid.org/0009-0008-6210-0310>.

Ekaterina A. Tereshchenko, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Internal Medicine with a Course of Cardiology and Functional Diagnostics named after V.S. Moiseyev, Medical Institute of Patrice Lumumba RUDN, Moscow, Russia, e-mail: keaa@list.ru; <http://orcid.org/0009-0004-0656-2239>.

Khurshed M. Abdujabbarov, Graduate Student, Department of Internal Diseases with a Course of Cardiology and Functional Diagnostics. V.S.Moiseyev Medical Institute of Patrice Lumumba RUDN, Moscow, Russia, e-mail: abduzhabbarov@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-3086-067X>.

Anna O. Tokteeva, Fourth-year Student, Medical Institute of Patrice Lumumba RUDN, Moscow, Russia, e-mail: nyura.tokteeva@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0007-6067-3417>.

Lyubov A. Goreva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Medicine with a Course of Cardiology and Functional Diagnostics V.S. Moiseyev, Medical Institute of Patrice Lumumba RUDN, Moscow, Russia, e-mail: v.melkumyan@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5456-8545>.

Received 29.11.2024;
review received 12.01.2025;
accepted for publication 30.07.2025.

Поступила 29.11.2024;
рецензия получена 12.01.2025;
принята к публикации 30.07.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-76-84>
УДК 616.12-008.313.2-089.819.1-071:612.015.11

Взаимосвязь маркеров окислительного стресса с клиническими результатами радиочастотной абляции у пациентов с фибрилляцией предсердий

Гусакова А.М., Суслова Т.Е., Арчаков Е.А., Усенков С.Ю., Баталов Р.Е.

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. Среди сложных многофакторных патологических механизмов фибрилляции предсердий (ФП) окислительный стресс (ОС) занимает особое место. Он вызывает структурные изменения в предсердиях, способствует ремоделированию миокарда и прогрессированию аритмии, а также ассоциируется с развитием рецидивов после проведенного интервенционного лечения. В настоящее время отсутствуют данные о взаимосвязи плазменных уровней биомаркеров ОС с клинической эффективностью катетерного лечения ФП у больных с нарушениями ритма сердца.

Цель исследования: оценить содержание лабораторных биомаркеров прооксидантного и антиоксидантного статуса в плазме крови пациентов с ФП, проанализировать их взаимосвязь с эффективностью проводимого интервенционного лечения.

Материал и методы. В исследование включены 39 пациентов с идиопатической ФП, госпитализированных для интервенционного лечения методом радиочастотной абляции (РЧА) устьев легочных вен. Методом иммуноферментного анализа проводили количественное определение биомаркеров в крови до проведения операции. В течение 3 мес. собирали и анализировали данные о рецидивах ФП и времени их наступления.

Результаты. С учетом течения и длительности аритмии пациенты были разделены на группы: группа 1 – пациенты с пароксизмальной, группа 2 – с персистирующей, группа 3 – с длительно персистирующей формой ФП. Во всех группах уровень PerOx соответствовал высокой степени ОС. В группах 1 и 3 установлены статистически значимые взаимосвязи между PerOx и уровнем С-реактивного белка (СРБ). В группе 1 увеличение длительности периода заболевания было ассоциировано со снижением концентрации Grx1. В группе 2 установлена статистически значимая связь PerOx с возрастом больных. У пациентов мужского пола с пароксизмальной ФП (группа 1) медиана уровня PerOx была ниже, чем у женщин. В группе 3 у женщин с длительно персистирующей ФП выявлено содержание Grx1 ниже, чем у мужчин. По итогам 3 мес. эффективность РЧА значимо не отличалась между группами и составила 78,6; 75 и 84,6% соответственно. Показана связь развития рецидивов аритмии после РЧА с уровнями биомаркеров. В группе 1 у пациентов с эпизодами аритмии содержание PerOx было выше, чем в двух других группах.

Заключение. Измерение биомаркеров, отражающих системный ОС и антиоксидантный статус у пациентов с ФП, является перспективным инструментом для мониторинга и оценки эффективности интервенционного лечения аритмий.

Ключевые слова:	фибрилляция предсердий; радиочастотная абляция; окислительный стресс; активные формы кислорода; биомаркеры.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 163 от 08.11.2017 г.). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.
Для цитирования:	Гусакова А.М., Суслова Т.Е., Арчаков Е.А., Усенков С.Ю., Баталов Р.Е. Взаимосвязь маркеров окислительного стресса с клиническими результатами радиочастотной абляции у пациентов с фибрилляцией предсердий. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):76–84. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-76-84

Relationship between oxidative stress markers and clinical outcomes of radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation

Gusakova A.M., Suslova T.E., Archakov E.A., Usenkov S.Yu., Batalov R.E.

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

Abstract

Introduction. Oxidative stress holds a prominent position among the complex and multifactorial pathological mechanisms of atrial fibrillation (AF). It induces structural changes in the atria, promotes myocardial remodeling and arrhythmia progression, and is associated with recurrences after interventional treatment. Currently, there is a lack of data regarding the relationship between plasma levels of oxidative stress biomarkers and the clinical efficacy of catheter ablation for AF in patients with cardiac arrhythmias.

Aim: To assess levels of laboratory biomarkers of prooxidant and antioxidant status in the blood plasma of patients with AF and their relationship with the effectiveness of interventional treatment.

Material and Methods. The study included 39 patients with idiopathic AF hospitalized for interventional treatment by radiofrequency ablation (RFA) of the pulmonary vein ostia. Quantitative determination of biomarkers in the blood was performed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) before the surgery. Data on AF relapses and the time of their onset were collected and analyzed for 3 months.

Results. The patients were divided into groups: 1st gr. – paroxysmal AF, 2^d gr. – persistent, 3^d gr. – long-term persistent. In all groups, the PerOx level corresponded to a high degree of oxidative stress. In 1st gr. and 3^d gr., the relationships between PerOx and the CRP level are shown. An increase in the duration of the disease period was associated with a decrease in the concentration of Gpx1 in the 1st gr. For 2^d gr., the relationship of PerOx with the age of patients is shown. The effectiveness of RFA did not differ significantly between the groups and amounted to 78,6, 75 and 84,6%, respectively. The relationships of biomarkers with the development of arrhythmia recurrence after RFA are shown. In 1st gr., in patients with episodes of arrhythmia, the PerOx level was higher compared to other forms of AF.

Conclusion. Measuring biomarkers reflecting systemic oxidative stress and antioxidant status in patients with AF is a promising tool for monitoring and evaluating the effectiveness of interventional arrhythmia treatment.

Keywords:	atrial fibrillation; radiofrequency ablation; oxidative stress; reactive oxygen species; biomarkers.
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 approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMC (protocol No.163, 08.11.2017). Informed consent was obtained from all patients.
For citation:	Gusakova A.M., Suslova T.E., Archakov E.A., Usenkov S.Yu., Batalov R.E. Relationship between oxidative stress markers and clinical outcomes of radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):76–84. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-76-84

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением сердечного ритма, независимым фактором риска сердечной недостаточности, системных тромбоэмболий, ишемического инсульта, нейрокогнитивных нарушений и связана с ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки, увеличением госпитализаций и смертности [1, 2]. Существующие стратегии лечения ФП (контроль частоты и ритма с помощью антиаритмических препаратов или радиочастотной абляции (РЧА)) характеризуются неудовлетворительной эффективностью и побочными эффектами. Причины, препятствующие разработке новых эффективных терапевтических подходов, связаны с тем, что патофизиология ФП очень сложна и связана с такими факторами и механизмами, как клеточный и элек-

трофизиологический субстрат, электрическое ремоделирование, структурные и нейрогормональные изменения [3]. Был выявлен ряд факторов, оказывающих влияние на эффективность катетерного лечения: пожилой возраст, персистирующая и длительно персистирующая формы ФП, ожирение, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хронические заболевания легких, увеличение размеров левого предсердия (ЛП), наличие фиброза ЛП и длительность аритмического анамнеза [4, 5].

Несмотря на значительные усилия, предпринятые для установления клеточных, молекулярных и электрофизиологических изменений, лежащих в основе возникновения и поддержания ФП у пациентов, многие аспекты патофизиологии ФП остаются не до конца изученными. На сегодняшний день ключевым фактором, определя-

шим развитие и прогрессирование ФП, является окислительный стресс (ОС). Данный процесс характеризуется дисбалансом между избыточным производством активных форм кислорода (АФК) в клетках и тканях и способностью организма нейтрализовать их с помощью антиоксидантной системы. Этот дисбаланс может привести к повреждению клеточных компонентов, включая дезоксирибонуклеиновую кислоту, белки и липиды [6]. Кроме того, было показано, что избыточное производство АФК способствует синтезу и высвобождению провоспалительных цитокинов и стимуляции профибротических агентов [7]. Помимо генерализованного окисления, приводящего к клеточной дисфункции, некрозу или апоптозу, АФК также вызывают специфические посттрансляционные модификации, изменяя функцию важных клеточных белков и сигнальных путей в сердце [8], что способствует нарушению электрической проводимости и развитию аритмий. ОС влияет на функцию ионных каналов, что может приводить к нарушению электрической стабильности предсердий [9]. Вовлечение АФК в метаболические реакции в условиях недостаточности антиоксидантной системы организма оказывает прямое повреждающее действие на кардиомиоциты, способствует аритмогенной активности миокарда, активирует прокоагулянтную систему крови. АФК через внеклеточные регулируемые киназы запускают сигнальные каскады, что приводит к специфической редокс-регулируемой модуляции и экспрессии генов как в сердечных миоцитах, так и в фибробластах [10]. Длительный ОС вызывает фиброз предсердий, который способствует структурному ремоделированию миокарда и, как следствие, развитию и прогрессированию аритмии, а также ассоциируется с развитием рецидивов после проведенного интервенционного лечения.

Таким образом, ОС является важным фактором в развитии и прогрессировании ФП, и понимание этой взаимосвязи открывает новые возможности для разработки терапевтических стратегий, направленных на улучшение исходов у пациентов с ФП.

Биохимические маркеры являются надежным, безопасным и объективным средством диагностики и стратификации риска неблагоприятных событий, дополняющим клинические и инструментальные данные. Анализ публикаций за последнее десятилетие продемонстрировал широкое использование неинвазивных биомаркеров для изучения патогенетических механизмов развития и прогрессирования ФП [11]. К факторам риска, связанным с рецидивом ФП после катетерной абляции, относят не только наличие сахарного диабета, пол, возраст, классификацию и длительность ФП, диаметр ЛП, но и уровни С-реактивного белка (СРБ), стимулирующего фактора роста sST2, галектина-3, ростового фактора дифференцировки GDF-15, миелопероксидазы и многих других. Наряду с этим отсутствуют данные о взаимосвязи плазменных уровней суммарного оксидативного (PerOx) и антиоксидантного (ImAnOx) статуса, а также глутатионпероксидазы-1 (Gpx1) с клинической эффективностью катетерного лечения ФП у больных с различными формами нарушений ритма и проводимости сердца.

Цель исследования: оценить содержание лабораторных биомаркеров прооксидантного и антиоксидантного статуса в плазме крови пациентов с ФП и их взаимосвязь с эффективностью проводимого интервенционного лечения.

Материал и методы

В проспективное одноцентровое исследование включены 39 пациентов с идиопатической ФП, госпитализированных в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Обязательным условием для включения в исследование было подписание информированного согласия на участие в исследовании. Протокол исследования разработан в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» и одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 163 от 08.11.2017 г.).

Обследование пациентов включало клинико-инструментальные (ЭхоКГ, коронарная ангиография, сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом) и лабораторные исследования. Критериями невключения являлись коронарогенные заболевания сердца, верифицированная хроническая сердечная недостаточность (ХСН), патология клапанов сердца, системные и онкологические заболевания, хроническая болезнь почек, патология печени с нарушением ее функции, заболевания щитовидной железы, нарушения мозгового кровообращения, операции или другие интервенционные вмешательства на сердце в анамнезе, противопоказания к приему антикоагулянтов, ХСН с выраженным снижением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 40% и значительной дилатацией полостей сердца.

В зависимости от клинической формы ФП пациенты были разделены на группы: группа 1 ($n = 14$) – пациенты с пароксизмальной формой ФП, в большинстве случаев самостоятельно купирующейся в течение 48 ч; группа 2 ($n = 12$) – пациенты с персистирующей ФП, которая длится более 7 дней, включая эпизоды, купированные кардиоверсией или медикаментозно спустя 7 сут и более; группа 3 ($n = 13$) – пациенты с длительно персистирующей ФП, длительным эпизодом ФП более 1 года при условии выбора стратегии контроля ритма [12].

Всем пациентам выполнено интервенционное лечение ФП. Проведена радиочастотная абляция (РЧА) устьев легочных вен с использованием нефлюороскопической навигационной системы CARTO 3 EP. Для профилактики рецидивов ФП всем больным выбрана тактика контроля ритма, назначена антиаритмическая терапия следующими препаратами: амиодарон (39,5%), соталол (13,2%), пропафенон (42,1%), бета-блокаторы (5,2%). На момент госпитализации антикоагулянтную терапию (апиксабан, ривароксабан, дабигатран) принимали все пациенты.

Согласно клиническим рекомендациям, после проведения интервенционного лечения ФП всем больным была назначена антикоагулянтная терапия не менее чем на 3 мес. [12].

Контрольное наблюдение с оценкой клинического состояния пациентов и эффективности интервенционного лечения проводили через 3 мес. после РЧА. Выявление на электрокардиограмме (или суточном мониторинге электрокардиограммы) эпизодов ФП свидетельствовало о наличии рецидива ФП.

Для количественного анализа биомаркеров всем пациентам до проведения РЧА выполнялся забор крови. Для этого использовали вакутейнеры с добавлением антикоагулянта 6% К2ЭДТА, кровь центрифугировали, полученную плазму аликвотировали и замораживали при температуре $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ до момента проведения анализа.

Количественное определение плазменных уровней PerOx, ImAnOx и Grx1 выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Immun Diagnostik» (Германия).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Для проверки нормальности распределения данных использовали критерий Шапиро – Уилка. Количественные показатели представлены медианой (*Me*) и межквартильным промежутком [*Q1*; *Q3*], категориальные показатели – абсолютными (*n*) и относительными (в %) частотами встречаемости. Оценку статистической значимости динамических различий выполняли с помощью критерия Уилкоксона. Сравнение количественных показателей в трех независимых группах проводили с использованием критерия Краскела – Уоллиса и апостериорного критерия Манна – Уитни с поправкой Бонферрони для попарных сравнений групп. Взаимосвязи между количественными признаками оценивали с использованием коэффициента корреляции Спирмена (*R*). Пороговый уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика пациентов

Table 1. Clinical and instrumental parameters of patients

Параметры	Группа 1	Группа 2	Группа 3	<i>p</i>
Аритмический анамнез, лет	2,5 [2; 7]	4,5 [2; 7,5]	5 [2; 7]	$p_1 = 0,583$ $p_2 = 0,595$ $p_3 = 0,852$
Мужчины, <i>n</i> (%)	12 (85,7)	10 (83,3)	11 (84,6)	$p_1 = 0,981$ $p_2 = 0,939$ $p_3 = 0,979$
Возраст, лет	38 [35; 42]	46 [37; 54]	45 [36; 48]	$p_1 = 0,259$ $p_2 = 0,060$ $p_3 = 0,437$
ЛП, мм	36 [34; 40]	42,5 [38; 47]	42 [40; 44]	$p_1 = 0,007$ $p_2 = 0,006$ $p_3 = 0,979$
ПЖ, мм	21 [19; 24]	24 [20; 26]	25 [23; 26]	$p_1 = 0,048$ $p_2 = 0,211$ $p_3 = 0,469$
ФВ (М), %	66,5 [65; 70]	65,5 [54; 67,5]	59 [53; 66]	$p_1 = 0,029$ $p_2 = 0,322$ $p_3 = 0,470$
ФВ (В), %	67 [66; 70]	64 [51,5; 67]	58 [53; 67]	$p_1 = 0,017$ $p_2 = 0,031$ $p_3 = 0,728$
КДО, мл	115 [104; 122]	122 [93; 134,5]	120 [96; 140]	$p_1 = 0,687$ $p_2 = 0,503$ $p_3 = 0,852$
КСО, мл	35 [32; 37]	42,5 [33,5; 62,5]	45 [37; 55]	$p_1 = 0,085$ $p_2 = 0,231$ $p_3 = 0,769$
ИММ	76,5 [69; 84]	84 [79,5; 96]	80 [68; 98]	$p_1 = 0,550$ $p_2 = 0,060$ $p_3 = 0,437$
СДПЖ, мм рт. ст.	25 [22; 29]	28 [24; 29]	30 [27; 33]	$p_1 = 0,061$ $p_2 = 0,365$ $p_3 = 0,223$
PerOx, мкмоль/л	241,3 [143,4; 724,1]	343,1 [146,1; 630,2]	350,2 [264,9; 707,7]	$p_1 = 0,155$ $p_2 = 0,940$ $p_3 = 0,247$
Grx1, нг/мл	17,7 [8,1; 26,8]	16,6 [8,8; 22,8]	7,5 [5,1; 15,0]	$p_1 = 0,185$ $p_2 = 0,560$ $p_3 = 0,406$
ImAnOx, мкмоль/л	337,4 [321,6; 391,8]	336,2 [307,6; 374,7]	358,9 [317,7; 379,5]	$p_1 = 0,756$ $p_2 = 0,705$ $p_3 = 0,936$

Примечание: ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ФВ (М) – фракция выброса в М-режиме; ФВ (В) – фракция выброса в В-режиме; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ИММ – индекс массы миокарда; СДПЖ – систолическое давление правого желудочка; p_1 – уровень статистической значимости различий между группами 1 и 3; p_2 – уровень статистической значимости различий между группами 1 и 2; p_3 – уровень статистической значимости различий между группами 2 и 3.

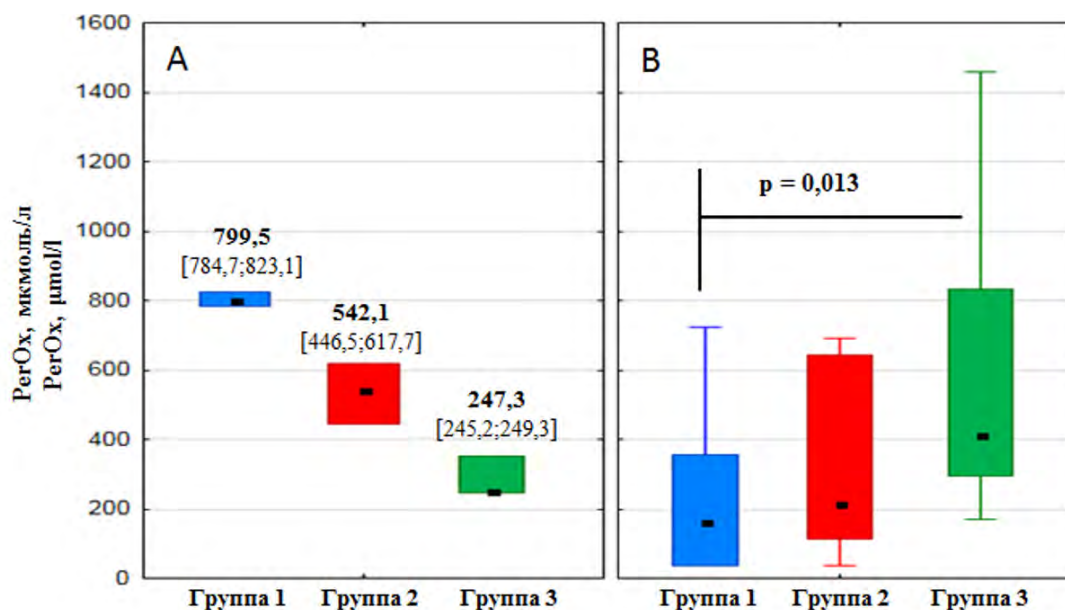


Рис. 1. Диаграммы размаха плазменного уровня PerOx у пациентов с ранними рецидивами аритмии (А) и без эпизодов аритмии после радиочастотной абляции (В) в зависимости от формы фибрилляции предсердий

Fig. 1. Boxplots of plasma level PerOx in patients with early recurrences of arrhythmia (A) and without episodes of arrhythmia after RFA (B) depending on the form of atrial fibrillation

нем СРБ ($R = 0,55$; $p = 0,043$). Были показаны ассоциации плазменного содержания Grx1 и PerOx с длительностью аритмического анамнеза. Увеличение длительности периода заболевания было ассоциировано со снижением концентрации биомаркера Grx1 ($R = -0,63$; $p = 0,015$). В группе 1 также выявлены гендерно-специфические особенности плазменного уровня биомаркера PerOx. У пациентов мужского пола медиана уровня PerOx была ниже, чем у женщин ($p = 0,022$).

В группе 2 с увеличением возраста пациентов наблюдали более высокие уровни PerOx в плазме крови ($R = 0,58$; $p = 0,046$).

В группе 3 также обнаружены положительные ассоциации между содержанием PerOx и уровнем СРБ ($R = 0,61$; $p = 0,027$). У пациентов мужского пола с длительно персистирующей формой ФП медиана содержания Grx1 в плазме крови была выше, чем у женщин ($p = 0,045$).

По результатам наблюдения в течение 3 мес. после РЧА рецидив аритмий был зарегистрирован у 8 пациентов (20,51%). По результатам оценки эффективности РЧА для каждой группы были сформированы две подгруппы: А – с зарегистрированными рецидивами аритмии в течение первых 3 мес. наблюдения после РЧА, Б – без рецидивов аритмии в течение первых 3 мес. наблюдения после выполнения РЧА.

Результаты корреляционного анализа показали, что в обеих подгруппах уровень PerOx в плазме крови был взаимосвязан с формой ФП, но разнонаправлено. Так, в подгруппе с зарегистрированными рецидивами ФП у пациентов с пароксизмальной формой ФП уровень PerOx перед выполнением РЧА был выше, чем в группах с персистирующей и длительно персистирующей ФП (рис. 1А). При этом у пациентов в подгруппе без рецидивов в течение первых 3 мес. наблюдения после РЧА, наоборот, данный показатель был значимо выше в группе пациентов с длительно персистирующей формой ФП ($p = 0,013$) (рис. 1Б).

Результаты корреляционного анализа в подгруппе

А показали наличие сильной ассоциации плазменного уровня ImAnOx с возрастом пациентов (рис. 2).

На рисунке 3 представлены диаграммы размаха плазменного уровня Grx1 в зависимости от формы ФП. Только в подгруппе А было показано, что у пациентов с пароксизмальной ФП концентрация Grx1 была выше, чем в группе с длительно персистирующей ФП.

В подгруппе Б у пациентов без рецидивов ФП после РЧА концентрация Grx1 в плазме крови статистически значимо коррелировала с длительностью аритмического анамнеза заболевания ($R = -0,38$; $p = 0,036$).

По итогам наблюдения в течение 3 мес. эффективность катетерного лечения в зависимости от формы ФП составила: в группе 1 – 78,6%, в группе 2 – 75%, в группе 3 – 84,6%, межгрупповых отличий не выявлено.

Была установлена статистически значимая связь плазменных уровней биомаркеров ОС с развитием рецидивов аритмии после РЧА. В подгруппе 1А содержание PerOx было значимо выше по сравнению с пациентами подгруппы 1Б (рис. 4).

Пациенты подгруппы 1Б характеризовались более длительным аритмическим анамнезом в сравнении с подгруппой 1А ($p = 0,022$). В группе пациентов с персистирующей ФП и зарегистрированными рецидивами аритмий после РЧА величина систолического давления ПЖ была значимо выше в сравнении с подгруппой 2Б ($p = 0,024$). В группе 3 показана взаимосвязь Grx1 с наличием эпизодов аритмии в течение первых 3 мес. после РЧА ($R = 0,59$; $p = 0,035$). Было обнаружено, что медианы содержания антиоксидантного биомаркера Grx1 в подгруппе 3А ниже, чем в подгруппе 3Б: 3,75 [2,53; 5,89] и 14,11 [7,21; 24,23] нг/мл соответственно, $p = 0,049$.

Обсуждение

Несмотря на совершенствование технологий РЧА, эффективность этого метода все еще недостаточна. Рецидивы ФП наблюдаются в течение первого года после РЧА примерно у 25–40% пациентов. В настоящее время

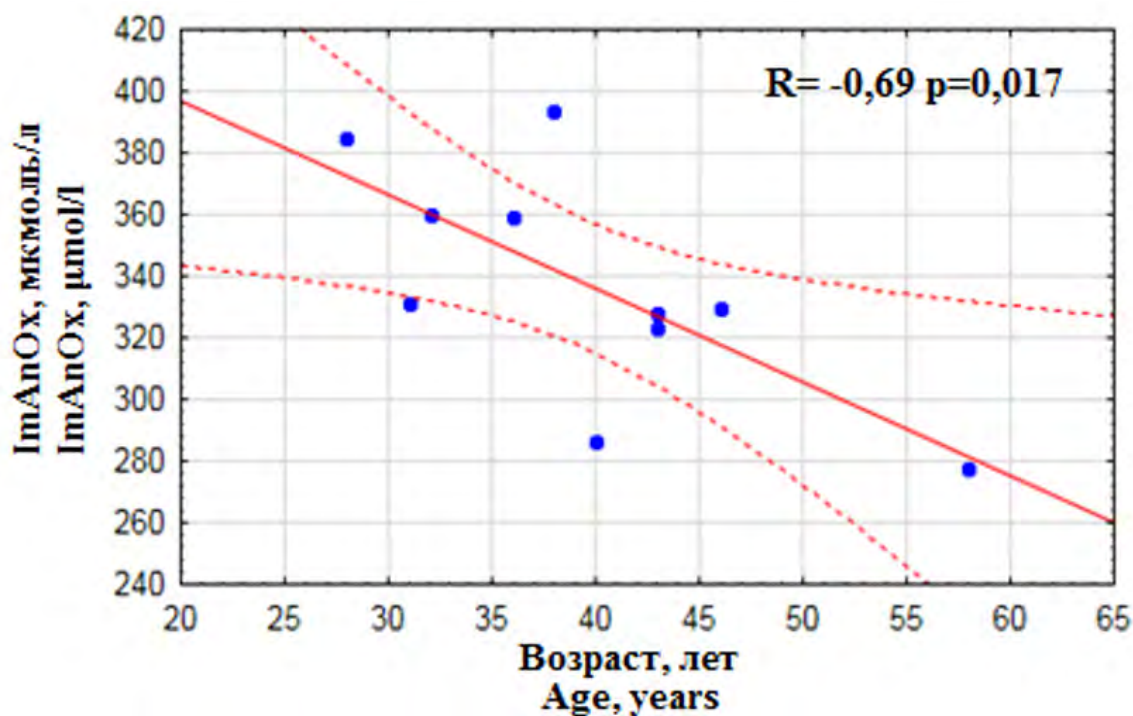


Рис. 2. Диаграмма рассеяния плазменного Gpx1 с возрастом пациентов в подгруппе с рецидивами аритмии спустя 3 месяца наблюдения после радиочастотной абляции

Fig. 2. Scatterplot between plasma Gpx1 and patient age in the subgroup with arrhythmia recurrence after 3 months of observation after RFA

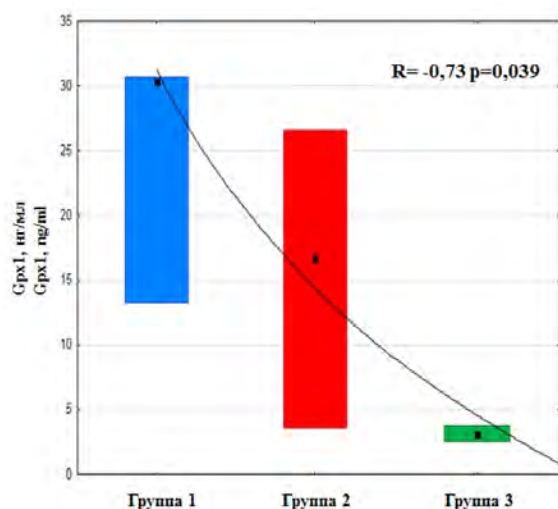


Рис. 3. Диаграмма размаха плазменного уровня Gpx1 у пациентов с рецидивами аритмии в течение первых 3 месяцев наблюдения после радиочастотной абляции в зависимости от формы фибрилляции предсердий

Fig. 3. Boxplot of plasma level Gpx1 in patients with recurrences of arrhythmia after RFA (B) depending on the form of atrial fibrillation.

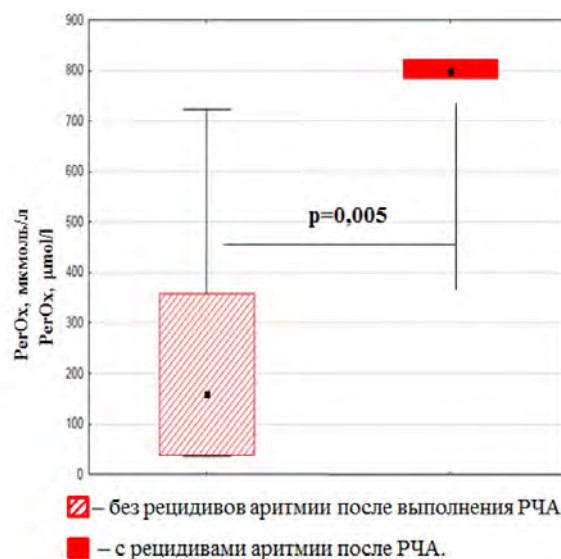


Рис. 4. Диаграмма размаха плазменного уровня PerOx у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий в подгруппах без эпизодов аритмии после радиочастотной абляции и с ранними рецидивами аритмии

Fig. 4. Boxplot of plasma level PerOx in patients with paroxysmal AF without arrhythmia episodes after RFA and with early arrhythmia recurrences

нет однозначного ответа на вопрос, обладают ли лабораторные биомаркеры предиктивной или прогностической ценностью в отношении прогрессирования ФП и эффективности интервенционного лечения аритмии. В «Рекомендациях ESC по диагностике и лечению фибрилляции предсердий 2020 года» роль биомаркеров в лечении ФП была отмечена как имеющая пробелы в доказательствах [13]. Таким образом, исследования, изучающие возможности биомаркеров у пациентов с ФП, оправданы.

Несмотря на многочисленные данные, доказывающие связь ОС с ФП, отсутствуют сведения об ассоциации плазменных уровней PerOx, ImAnOx и Gpx1 с клинической эффективностью катетерного лечения ФП у больных с пароксизмальной, персистирующей и длительно персистирующей ФП.

Как известно, ОС, наряду с фиброзом предсердий, воспалением и активацией путей коагуляции, является ключевым фактором, управляющим развитием и про-

грессированием ФП. Эти взаимосвязанные процессы приводят к электрическому и структурному ремоделированию, создавая порочный круг, который поддерживает ФП [14]. Несмотря на отсутствие межгрупповых отличий, вне зависимости от формы и длительности ФП, в нашем исследовании показан повышенный уровень PerOx, свидетельствующий о высоком уровне ОС у всех пациентов. Вероятно, это связано с активацией окислительных процессов в миокарде, что в дальнейшем будет способствовать активации воспалительных маркеров, стимуляции профибротических агентов, электрической нестабильности и ремоделированию предсердий. Известно, что АФК продуцируются в физиологических условиях и могут, влияя на окислительно-восстановительный статус белков, регулировать ионные каналы и редокс-чувствительные пути трансдукции. Однако чрезмерное производство АФК может вызывать модификацию клеточных белков, например, за счет образования пероксинитрита и последующего нитрования остатков тирозина и за счет S-глутатионилирования остатков цистеина, приводя к изменениям функции, например, окислительного фосфорилирования, миофибриллярных белков и ионных каналов [9].

Выявленное увеличение размера ЛП у больных длительно персистирующей ФП согласуется с данными литературы. Считается, что увеличение размера ЛП и снижение его функции является не только предрасполагающим к развитию ФП фактором [15], но и ассоциировано с прогрессированием персистирующей ФП [16, 17]. N. Sunderland и соавт. продемонстрировали значительное увеличение предоперационного размера ЛП у пациентов с рецидивирующей ФП, что приводило к неудовлетворительным результатам операции «Лабиринт» у взрослых пациентов с ФП с точки зрения рецидива ФП. Как известно, гипертрофия ЛЖ и дилатация ЛП, наряду с пожилым возрастом, митральной регургитацией, аортальным стенозом, связаны с прогрессированием персистирующей ФП [18]. Обнаруженные в нашем исследовании межгрупповые отличия эхокардиографических параметров (ФВ, ПЖ), вероятно, обусловлены более тяжелой формой ФП.

Выявленные нами корреляционные связи между плазменным уровнем PerOx и концентрацией высокочувствительного СРБ демонстрируют взаимосвязь воспаления и ОС. Считается, что наличие воспаления в ткани предсердий имеет решающее значение в механизмах электрического ремоделирования и структурной перестройки, таких как снижение скорости проводимости, сокращение продолжительности потенциала действия, а также увеличение размеров предсердия [19]. ОС и воспаление усугубляют ремоделирование предсердий, в то время как пути коагуляции еще больше усиливают аритмогенный субстрат [14].

Известно, что возраст является ведущим фактором риска ФП, а также независимым фактором риска неблагоприятных явлений у пациентов с ФП [13]. Согласно результатам нашего исследования, установлены прямые ассоциации уровня PerOx с возрастом больных. Можно предположить, что дисбаланс между прооксидантной активностью и антиоксидантной защитой, наблюдаемый в пожилом и старческом возрасте, является фактором риска сердечно-сосудистых событий.

Обнаруженные нами гендерно-специфические особенности содержания изучаемых биомаркеров не противоречат данным литературы. В исследовании W. Sikora и соавт. (2025) были выявлены зависящие от пола измене-

ния в распространенности и исходах ФП [20]. Эти различия, по мнению авторов, связаны с различными механизмами эндотелиальной дисфункции, на которые влияют половые гормоны, в частности эстроген. Эстрогены, как известно, улучшают эндотелиальную функцию посредством различных механизмов. Но при снижении уровня этого гормона наблюдается усиление ОС, модуляция ренин-ангиотензиновой системы и клеточной системы эндотелина-1 [20].

По данным литературы, абляция считается менее эффективной при наличии персистирующей и более продолжительных форм ФП из-за сложности выявления источников, поддерживающих ФП [4]. В нашем исследовании клиническая эффективность РЧА значимо не отличалась между группами и составила 78,6; 75 и 84,6% соответственно. Мы предполагаем, что отсутствие значимых отличий в эффективности интервенционного лечения обусловлено выявленными особенностями плазменного содержания биомаркера оксидативного статуса. Было показано, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП и эпизодами аритмии в течение первых 3 мес. после РЧА уровень PerOx до операции был значительно выше по сравнению с другими формами ФП. Повышенный уровень PerOx указывает на увеличение общего оксидативного стресса, что связано с повреждением клеток, воспалением и фиброзом тканей и способствует электрической нестабильности и ремоделированию предсердий. У пациентов без эпизодов рецидивов аритмий отмечена противоположная закономерность – более тяжелой формой ФП соответствовали высокие значения биомаркера PerOx, что подтверждает роль ОС в патогенезе ФП.

У пациентов с пароксизмальной ФП и зарегистрированными эпизодами аритмии после РЧА медианы уровня PerOx были выше, чем в подгруппе без рецидивов. В группе пациентов с длительно персистирующей ФП медиана содержания антиоксидантного биомаркера Grx1, напротив, была ниже у пациентов с рецидивами аритмии.

Ограничения исследования

Основным ограничением нашего исследования является относительно небольшое количество включенных пациентов, не позволяющее сформировать достаточную выборку пациентов с рецидивами после интервенционного лечения.

Выводы

1. Плазменные уровни прооксидантного биомаркера PerOx свидетельствуют о высоком уровне ОС в группах с персистирующей и длительно персистирующей ФП.
2. Корреляционные связи между плазменным уровнем PerOx и концентрацией высокочувствительного СРБ демонстрируют взаимосвязь воспаления и ОС.
3. У пациентов с пароксизмальной ФП длительность аритмического анамнеза была ассоциирована со сниженным уровнем антиоксидантного биомаркера Grx1 в плазме крови.
4. Выявлены гендерно-специфические особенности плазменного уровня биомаркеров PerOx и Grx1.
5. У пациентов без эпизодов ФП после РЧА уровень PerOx был значимо выше в группе пациентов с длительно персистирующей ФП.
6. У пациентов с пароксизмальной формой ФП и эпизодами аритмии в течение первых 3 мес. после РЧА по-

казано повышенное содержание PerOx по сравнению с другими формами ФП.

Таким образом, измерение биомаркеров, отражающих системный ОС и антиоксидантный статус у пациентов с ФП, является перспективным инструментом для мониторинга и оценки эффективности интервенционного

лечения аритмий. Результаты проведенного исследования вносят вклад в изучение патогенетических механизмов развития и прогрессирования ФП. Клиническая значимость количественной оценки антиоксидантов для риска сердечно-сосудистых заболеваний требует дальнейшего изучения.

Литература / References

- Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2020;86(5):516–521. <https://doi.org/10.1136/heart.2019.021111>.
- Andrade J.G., Deyell M.W., Khairy P., Champagne J., Leong-Sit P., Novak P. et al. Atrial fibrillation progression after cryoablation vs. radiofrequency ablation: the CIRCA-DOSE trial. *Eur. Heart J.* 2024;45(7):510–518. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad572>.
- Haibo N., Morotti S., Zhang X., Dobrev D., Grandi E. Integrative human atrial modelling unravels interactive protein kinase A and Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II signalling as key determinants of atrial arrhythmogenesis. *Cardiovasc. Res.* 2023;119:2294–2311. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad118>.
- Шелемехов А.Е., Баталов Р.Е., Роговская Ю.В., Гусакова А.М., Попов С.В., Хлынин М.С. Катетерное лечение пациентов с фибрилляцией предсердий и воспалением миокарда. *Кардиология*. 2020;60(3):102–110. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.3.n891>.
- Шелемехов А.Е., Баталов Р.Е., Роговская Ю.В., Гусакова А.М., Попов С.В., Хлынин М.С. Catheter treatment of patients with atrial fibrillation and myocardial inflammation. *Kardiologiya*. 2020;60(3):102–110. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.3.n891>.
- Арчаков Е.А., Баталов Р.Е., Усенков С.Ю., Степанов И.В., Афанасьев С.А., Попов С.В. Эффективность абляции фибрилляции предсердий при наличии хронического миокардита. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(4):97–105. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-97-105>.
- Archakov E.A., Batalov R.E., Usenkov S.Y., Stepanov I.V., Afanasiev S.A., Popov S.V. Effectiveness of atrial fibrillation ablation in the presence of chronic myocarditis. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(4):97–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-97-105>.
- Rosjan Ş.H., Boarescu I., Boarescu P.-M. Antioxidant and anti-inflammatory effects of bioactive compounds in atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(3):1379. <https://doi.org/10.3390/ijms26031379>.
- Afzal S., Abdul Manap A.S., Attiq A., Albokhadaim I., Kandeel M., Alhojaily S.M. From imbalance to impairment: The central role of reactive oxygen species in oxidative stress-induced disorders and therapeutic exploration. *Front. Pharmacol.* 2023;14:1269581. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1269581>.
- Ho E., Karimi Galougahi K., Liu C.C., Bhindi R., Figtree G.A. Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research and practice. *Redox Biol.* 2013;1(1):483–491. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.07.006>.
- Opacic D., van Bragt K.A., Nasrallah H.M., Schotten U., Verheule S. Atrial metabolism and tissue perfusion as determinants of electrical and structural remodelling in atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2016;109(4):527–541. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv007>.
- Wijesurendra R.S., Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart*. 2019;105:1860–1867. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314267>.
- Гусакова А.М., Роговская Ю.В., Арчаков Е.А. Лабораторный био-маркер галектин-3 в диагностике воспалительных изменений миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Медицинская иммунология*. 2023;25(4):963–970. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-LBG-2743>.
- Gusakova A.M., Rogovskaya Yu.V., Archakov E.A. Laboratory biomarker galectin-3 in the diagnostics of myocardial inflammatory changes in patients with atrial fibrillation. *Medical Immunology (Russia)*. 2023;25(4):963–970. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-LBG-2743>.
- Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. Recommendations ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4701. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4701>.
- Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4701. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4701>.
- Karakasis P., Theofilis P., Vlachakis P.K., Korantzopoulos P., Patoulas D., Antoniadis A.P. et al. Atrial fibrosis in atrial fibrillation: Mechanistic insights, diagnostic challenges, and emerging therapeutic targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(1):209. <https://doi.org/10.3390/ijms26010209>.
- Deng H., Bai Y., Shantsila A., Fauchier L., Potpara T.S., Lip G.Y.H. Clinical scores for outcomes of rhythm control or arrhythmia progression in patients with atrial fibrillation: A systematic review. *Clin. Res. Cardiol.* 2017;106:813–823. <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1123-0>.
- Padfield G.J., Steinberg C., Swampillai J., Qian H., Connolly S.J., Dorian P. et al. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(6):801–807. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.01.038>.
- Oikonomou E., Zografos T., Papamikroulis G.A., Siasos G., Vogiati G., Theofilis P. et al. Biomarkers in atrial fibrillation and heart failure. *Current Medicinal Chemistry*. 2019;26(5):873–887. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170830100424>.
- Sunderland N., Maruthappu M., Nagendran M. What size of left atrium significantly impairs the success of maze surgery for atrial fibrillation? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2011;13(3):332–338. <https://doi.org/10.1510/icvts.2011.271999>.
- Ihara K., Sasano T. Role of inflammation in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Front. Physiol.* 2022;13:862164. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.862164>.
- Sikora W., Kanikowska D., Budzianowski J., Kawka E., Rutkowski R., Korybalska K. Assessment of blood endothelial cell biomarkers in women and men with abnormal body mass and paroxysmal atrial fibrillation based on CHA2DS2-VASC score: A retrospective study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(8):3627. <https://doi.org/10.3390/ijms26083627>.

Информация о вкладе авторов

Суслова Т.Е., Баталов Р.Е. – формулирование идеи, утверждение концепции и дизайна исследования, проверка и правка рабочей версии статьи; Гусакова А.М. – выполнение лабораторных исследований, анализ и интерпретация полученных данных, оформление статьи согласно требованиям редакции, подготовка к направлению в печать; Арчаков Е.А. – набор клинического материала, проведение катетерного лечения, ведение и анализ базы данных, сбор источников информации, участие в написании рабочей версии статьи; Усенков С.Ю. – набор клинического материала, проведение катетерного лечения, ведение и анализ базы данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Suslova T.E., Batalov R.E. – formulating an idea, approval of the article concept and design, checking and editing the working version of the article; Gusakova A.M. – laboratory research, analysis and interpretation of obtained data, the formatting the manuscript according to the requirements of editorial board, submission of manuscript for publication; Archakov E.A. – collection of clinical material, catheter treatment, database management and analysis, collection of information sources, participation in writing the working version of the article; Usenkov S.Yu. – collection of clinical material, catheter treatment, database management and analysis.

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

Сведения об авторах

Гусакова Анна Михайловна, канд. фарм. наук, старший научный сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: anna@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3147-3025>.

Суслова Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук, заведующий отделением клинической лабораторной диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: tes@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9645-6720>.

Арчаков Евгений Александрович, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: aea_cardio@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2530-361X>.

Усенков Станислав Юрьевич, канд. мед. наук, врач по рентгеноваскулярным методам диагностики и лечения, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: sturus@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9553-9647>.

Баталов Роман Ефимович, д-р мед. наук, заведующий лабораторией высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: romancer@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1415-3932>.

Поступила 30.05.2025;
рецензия получена 07.07.2025;
принята к публикации 04.08.2025.

Information about the authors

Anna M. Gusakova, Cand. Sci. (Pharm.), Research Scientist, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: anna@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3147-3025>.

Tatiana E. Suslova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: tes@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9645-6720>.

Evgenii A. Archakov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of High Technologies for Diagnostics and Treatment of Cardiac Arrhythmias, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: aea_cardio@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2530-361X>.

Stanislav Yu. Usenkov, Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Surgical Treatment of Complex Cardiac Arrhythmias and Electrical Pacing, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: sturus@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9553-9647>.

Roman E. Batalov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of High Technologies for Diagnostics and Treatment of Cardiac Arrhythmias, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: romancer@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1415-3932>.

Received 30.05.2025;
review received 07.07.2025;
accepted for publication 04.08.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2551>
УДК 616.379-008.64-053.2/6:612.15:617.735-073.43

Контроль гликемии и ультразвуковые изменения ретробульбарного кровотока у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа

Фомина С.В., Самойлова Ю.Г., Качанов Д.А., Кошмелева М.В.,
Трифонова Е.И., Зоркальцев М.А.

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

Аннотация

Введение. Контроль гликемии считается первостепенной задачей в профилактике сосудистых осложнений при сахарном диабете (СД). Диабетическая ретинопатия (ДР) является часто встречаемым осложнением СД. Ультразвуковая диагностика позволяет безопасно оценивать изменения ретробульбарного кровотока при контроле гликемии у пациентов с СД 1-го типа в молодом возрасте.

Цель: оценить связь показателей гликемического контроля с гемодинамическими изменениями ретробульбарного кровотока у пациентов с СД 1-го типа в молодом возрасте.

Материал и методы. Исследование включало данные 161 ребенка в возрасте 7–17 лет с установленным диагнозом СД 1-го типа, уровнем гликозилированного гемоглобина более 7,5%. Всем пациентам было выполнено офтальмологическое ультразвуковое исследование (УЗИ). Контроль гликемии оценивался с использованием технологии флэш-мониторинга глюкозы (ФМГ).

Результаты. Исследование показало статистически значимое различие показателей контроля гликемии ($p < 0,05$) у пациентов со сниженным ретробульбарным кровотоком по сравнению с группой пациентов с неизменным кровотоком по ретробульбарным сосудам. Пациенты со сниженным ретробульбарным кровотоком характеризовались повышением процента гликемических событий выше и ниже целевого диапазона гликемии ($p = 0,000$), понижением процента гликемических событий в пределах целевого диапазона гликемии ($p = 0,000$). Была установлена корреляционная взаимозависимость ($p < 0,05$) изменений показателей контроля гликемии со снижением кровотока по ретробульбарным сосудам.

Выводы. Контроль вариабельности гликемии является важным инструментом профилактики сосудистых осложнений у пациентов с СД 1-го типа в молодом возрасте. Снижение количества эпизодов гипер- и гипогликемии способствует нормализации гемодинамики ретробульбарного кровотока и улучшает отдаленные прогнозы развития ДР. Ультразвуковая оценка гемодинамики ретробульбарных сосудов является перспективным диагностическим инструментом в детской практике мониторинга осложнений СД.

Ключевые слова:	сахарный диабет; диабетическая ретинопатия; показатели контроля гликемии; ретробульбарный кровоток; ультразвуковое исследование; дети; подростки.
Финансирование:	авторы заявляют об отсутствии финансирования.
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, заключение № 9518 от 28.08.2023 г.
Для цитирования:	Фомина С.В., Самойлова Ю.Г., Качанов Д.А., Кошмелева М.В., Трифонова Е.И., Зоркальцев М.А. Контроль гликемии и ультразвуковые изменения ретробульбарного кровотока у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):85–93. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2551

Glycemic control and ultrasound changes in retrobulbar blood flow in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

Fomina S.V., Samoilova Iu.G., Kachanov D.A., Koshmeleva M.V.,
Trifonova E.I., Zorkaltsev M.A.

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

Abstract

Introduction. Glycemic control is a primary goal in the prevention of vascular complications in diabetes mellitus. Diabetic retinopathy is a common complication of diabetes mellitus. Ultrasound diagnostics makes it possible to safely assess changes in retrobulbar blood flow during glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus at a young age.

Aim: To evaluate association between glycemic control parameters and hemodynamic changes in retrobulbar blood flow in patients with type 1 diabetes mellitus at a young age.

Material and Methods. The study included data from 161 children aged 7–17 years with type 1 diabetes mellitus and glycosylated hemoglobin level more than 7.5%. All patients underwent ophthalmic ultrasound examination. Glycemic control was assessed using flash glucose monitoring technology.

Results. The study showed a statistically significant difference in glycemic control ($p < 0.05$) in patients with reduced retrobulbar blood flow comparing with a group of patients with unchanged blood flow through the retrobulbar vessels. Patients with reduced retrobulbar blood flow were characterized by an increase in the percentage of glycemic events above and below the target glycemic range ($p = 0.000$) and a decrease in the percentage of glycemic events within the target glycemic range ($p = 0.000$). A correlation was established ($p < 0.05$) between changes in glycemic control indicators and a decrease in blood flow through the retrobulbar vessels.

Keywords:	diabetes mellitus; diabetic retinopathy; glycemic control indicators; retrobulbar blood flow; ultrasound; children; adolescents.
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 approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, conclusion No. 9518 dated August 28, 2023.
For citation:	Fomina S.V., Samoilova Iu.G., Kachanov D.A., Koshmeleva M.V., Trifonova E.I., Zorkaltsev M.A. Glycemic control and ultrasound changes in retrobulbar blood flow in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):85–93. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2551

Введение

Сахарный диабет (СД) является хроническим заболеванием высокой социальной значимости, которое характеризуется прогрессирующим распространением в популяции. По данным федерального статистического наблюдения Российской Федерации, за последние 10 лет количество пациентов с данным заболеванием увеличилось на 43,9% [1]. Общее количество пациентов с СД, согласно данным реестров, в России к 2022 г. составило 5 168 896 человек (3,5% от населения страны), из них 5 112 668 взрослых (4,4% взрослого населения) [1]. Специалисты Эндокринологического научного центра утверждают, что реальные цифры по количеству пациентов с СД значительно превышают зарегистрированные случаи; более вероятно, что речь идет о 9 млн человек в Российской Федерации (6% от всего населения) [1]. Согласно эпидемиологическим данным, отмечен ежегодный прирост заболеваемости СД 1-го типа в детском возрасте на 4,9%

и относительная стабилизация, фиксируемая последние 3 года [2]. Всего к 2023 г. было выявлено 61 318 детей и подростков с СД 1-го типа [2]. В Томской области на 1 января 2023 г. зарегистрировано в реестрах 359 детей и подростков с СД 1-го типа [1].

Несмотря на современные подходы лечения СД, развитие диагностических методов, внедрение новых алгоритмов высокочувствительного мониторинга, активное привлечение цифровых технологий и искусственного интеллекта, вопрос прогностически неблагоприятного влияния хронической гипергликемии сохраняет свою важность и высокую актуальность. Именно хроническая гипергликемия является центральным пусковым звеном сосудистых изменений, приводящих к различным осложнениям органов и тканей. Осложнения СД являются ключевой причиной снижения качества жизни пациентов, в первую очередь пациентов детского и подросткового возраста [1–3]. Диабетическая ретинопатия (ДР) относится

к наиболее распространенным сосудистым осложнениям и занимает 2-е место по частоте встречаемости в Российской Федерации [3]. Гипергликемия занимает центральную позицию в патогенезе ее развития, приводя к развитию таких осложнений, как тракционная отслойка сетчатки, развитие диабетической ишемии, диабетического макулярного отека, гемофтальма, которые приводят к снижению зрения разной степени тяжести, вплоть до его полной потери [1]. К наиболее значимым факторам риска развития ДР относятся длительность СД, уровень гликемического контроля, гипергликемия, дислипидемия [4–6].

Профилактика осложнений СД является первостепенной задачей здравоохранения. Внедрение цифровых технологий неразрывно связано с развитием новых методов скрининга, диагностики и лечения. Одними из наиболее современных направлений являются сенсорные технологии мониторинга уровня глюкозы, включающие непрерывный мониторинг гликемии (НМГ), неинвазивный мониторинг, флеш-мониторинг глюкозы (ФМГ), сенсоры для имплантации [7]. Оценка вариабельности гликемии, по мнению многих ученых, является самым эффективным инструментом контроля СД [6, 8]. Непрерывный мониторинг гликемии (НМГ) с высокой точностью характеризует уровень глюкозы в течение суток. Он осуществляется путем вычисления таких стандартизированных показателей, как время нахождения в целевом диапазоне (ВЦД, %), время выше целевого диапазона (ВВД, %), время ниже целевого диапазона (ВНД, %). Данные параметры отражают закономерности, длительность и частоту изменений глюкозы, что имеет определяющее значение для корректировки инсулинотерапии, внесения изменений в физическую активность, образ жизни [8].

Оценка показателей гликемического контроля с помощью устройств ФМГ высокочувствительна и позволяет выявить связь с развитием сосудистых осложнений [6, 8]. В большом количестве исследований подтверждена связь высокой вариабельности гликемии с развитием ДР [9, 10]. Эпизоды гипер- и гипогликемии приводят к изменению проницаемости сосудистой стенки, развитию микрососудистых нарушений, активации процессов нейродегенерации, нарушению гематоретинального барьера, повреждению нейрососудистого аппарата, развитию ишемии ретинальных сосудов, включению пролиферативных изменений сетчатки с риском развития ее отслойки [11–13].

Своевременная диагностика ДР, согласно клиническим рекомендациям «Сахарный диабет 1-го типа у детей» (2022), предполагает ежегодные консультации и обследование у врача-офтальмолога детей с длительностью заболевания более 2 лет, а также детей старше 11 лет. Офтальмологическое обследование включает проведение визиометрии, биомикроскопии, офтальмоскопии, оптической когерентной томографии, флуоресцентной ангиографии глазного дна для оценки остроты зрения, глазного дна, ретинальных сосудов. Ультразвуковое исследование (УЗИ) в серошкальном режиме и режиме доплерографии используют для диагностики изменений передних, задних отделов глазного яблока и ретрокулярного пространства, включая оценку гемодинамики ретробульбарных сосудов, центральной артерии и вены

сетчатки, задних коротких цилиарных артерий, глазной артерии, верхней глазной вены (ВГВ) (рис. 1) ¹ [14].

Преимуществами использования УЗИ в офтальмологии являются безопасность, безболезненность и независимость получения высокоточного результата от прозрачности светопреломляющих сред (хрусталик, стекловидное тело) [15]. Результаты научных исследований указывают на выраженные изменения показателей кровотока по ретробульбарным сосудам у пациентов с СД. Большинство ученых сообщают о снижении скорости кровотока и повышении периферического сопротивления по центральной артерии сетчатки (ЦАС), задним коротким цилиарным артериям (ЗКЦА), глазной артерии (ГА) при развитии ДР [6, 13, 16, 17]. Определение закономерностей изменений гемодинамики ретробульбарного кровотока от вариабельности гликемии позволит лучше понять особенности васкуляризации сетчатки, что благоприятно отразится на мониторинге динамических изменений у пациентов с СД 1-го типа в молодом возрасте.

Цель: оценить связь показателей гликемического контроля с гемодинамическими изменениями ретробульбарного кровотока у пациентов с СД 1-го типа в молодом возрасте.

Материал и методы

Дизайн исследования

Исследование явилось одноцентровым, проспективным, когортным.

Критерии соответствия

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Дети и подростки от 7 до 17 лет.
2. СД 1-го типа (диагноз впервые установлен не менее чем за 6 мес. до включения в исследование).
3. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) $\geq 7,5\%$.
4. Подписанное информированное согласие, полученное от родителей пациента до проведения каких-либо процедур, связанных с исследованием.

5. Возможность принимать участие в процедурах исследования и следовать рекомендациям врача по диете, физической нагрузке и коррекции инсулинотерапии.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. СД не 1-го типа.
2. Пациенты, перенесшие в последние 4 нед. перед включением в исследование любое хирургическое вмешательство.

3. Наличие клинически значимых хронических, аллергических, острых заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта и заболеваний крови, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на изучаемые параметры.

4. Наличие острых воспалительных заболеваний на момент включения в исследование и в последние 4 нед. перед включением в исследование.

5. Пациенты с активными заболеваниями печени, включая гепатиты, согласно данным анамнеза.

6. Пациенты с заболеваниями глаз (травма, воспалительный процесс) в анамнезе или имеющие установленный диагноз ретинопатии недиабетического характера (ретинопатия недоношенных).

¹ Ультразвуковое исследование в офтальмологии: Руководство для врачей / под ред. В.В. Нероева и Т.Н. Киселевой. 1-е изд. М: Издательство ИКАР, 2019:324.

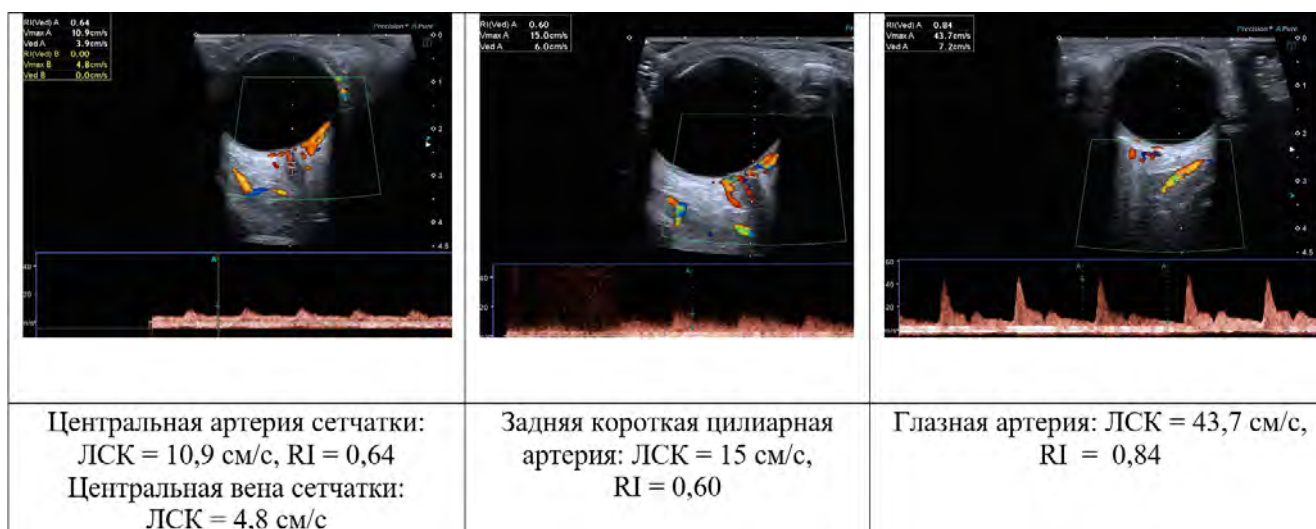


Рис. 1. Ультразвуковая доплерография ретробульбарных сосудов

Примечание: ЛСК – линейная скорость кровотока, RI – индекс периферического сопротивления.

Fig. 1. Ultrasound Dopplerography of retrobulbar vessels

Note: LBFV – linear blood flow velocity, RI – resistance index.

7. Больные с активной нефропатией, согласно данным анамнеза.

8. Лица с ВИЧ-инфекцией, по данным анамнеза.

9. Обследуемые со злокачественными новообразованиями (включая заболевания крови).

Исследование включало данные 161 ребенка (84 мальчика, 77 девочек) в возрасте от 7 до 17 лет с установленным диагнозом СД 1-го типа, с уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c) более 7,5%. Исследование проведено с 2023 по 2024 гг. в клиниках Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России). Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заключение № 9518 от 28.08.2023 г.).

Все пациенты, включенные в исследование, наблюдались врачами-эндокринологами трехкратно в течение года (на момент включения в исследование / исходно – Визит 1, через 6 мес. – Визит 2, на момент завершения исследования – Визит 3). Проводилась оценка гликемических показателей, коррекция питания, инсулинотерапии и образа жизни детей. Гликемический контроль осуществлялся с помощью графических и числовых отчетов ФМГ на аппарате FreeStyle Libre, позволяющем проводить суточное мониторирование глюкозы. Основные показатели оценки: процент ВВД, процент ВЦД, процент ВНД. GMI – индикатор управления глюкозой.

Всем пациентам проведено УЗИ глазных яблок и орбит на аппарате Canon Aplio i 700 с помощью линейного датчика частотой 17 МГц, в горизонтальном положении пациента, через закрытое веко. Особое внимание при исследовании уделялось соблюдению рекомендации использования ультразвука в офтальмологии [15]. УЗИ включало использование нативного (серошкального) режима с оценкой структуры передних и задних отделов глазных яблок, зрительного нерва и режимов доплерографии (ЦДК, PW) с регистрацией гемодинамических показателей ретробульбарных сосудов. Исследования выполнялись одним врачом ультразвуковой диагностики, билатерально. Значения показателей гемодинамики и истинного повторяющегося значения регистрировались не менее 3 раз. Допплерография включала измерение линейной скорости кровотока, индекса периферического сопротивления (резистентности) по ГА, ЦАС, центральной вене сетчатки (ЦВС), ЗКЦА в соответствии с методикой измерения [13].

Измерение гемодинамических показателей вышеперечисленных ретробульбарных сосудов проводили в соответствии с руководством². ГА лоцировали в верхнемедиальном отделе орбиты как самую крупную артерию. Измерение скорости кровотока и периферического сопротивления осуществляли с коррекцией угла наклона 60 градусов относительно оси кровотока. Верхнюю глазную вену (ВГВ), крупный коллектор венозного оттока, регистрировали в верхнемедиальном отделе орбиты. Измерения скорости проводили с коррекцией угла наклона к оси кровотока, аналогично ГА. ЦАС визуализировали в структуре зрительного нерва вместе с ЦВС. Показатели доплерографии обоих сосудов измеряли строго на расстоянии 3–4 мм от вершины зрительного нерва одновременно при обязательной коррекции угла наклона относительно оси кровотока 60 градусов. ЗКЦА (медиальные, и латеральные) определяли по периметру зрительного нерва максимально близко к нему. Показатели гемодинамики измеряли без коррекции угла наклона, что соответствует анатомической особенности извитости сосудистого хода данных артерий.

Нативное исследование зрительного нерва выполняли в ретробульбарном пространстве на расстоянии 3 мм от его вершины, толщину измеряли с захватом оболочек. Результаты УЗИ заносили в интегральную ультразвуковую шкалу, сопоставляли с нормативными значениями, рассчитывали риск развития ишемии сетчатки [18] (табл. 1).

² Ультразвуковое исследование в офтальмологии: Руководство для врачей / под ред. В.В. Нероева и Т.Н. Киселевой. 1-е изд. М: Издательство ИКАР, 2019:324.

Таблица 1. Ультразвуковая интегральная шкала риска развития ишемии глазного дна у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (Oph-RADS)

Table 1. Ultrasound integrated fundus ischemia risk scale in young patients with type 1 diabetes mellitus (Oph-RADS)

Показатели ретробульбарного кровотока зрительных нервов		Пороговые значения	Весовой коэффициент	
			Правый глаз	Левый глаз
ГА, см/с	Есть изменения	< 30 см/с	4	4
	Нет изменений	≥ 30 см/с	0	0
ГА, RI	Есть изменения	> 0,80	1	1
	Нет изменений	≤ 0,80	0	0
ЦАС, см/с	Есть изменения	< 10,3 см/с	2	2
	Нет изменений	≥ 10,3 см/с	0	0
ЗКЦА, см/с	Есть изменения	< 12 см/с	1	1
	Нет изменений	≥ 12 см/с	0	0
ЗКЦА, RI	Есть изменения	> 0,65	1	1
	Нет изменений	≤ 0,65	0	0
ЦВС, см/с	Есть изменения	< 4,5 см/с	1	1
	Нет изменений	≥ 4,5 см/с	0	0
Толщина зрительного нерва с оболочками, мм	Есть изменения	> 5 мм	1	1
	Нет изменений	≤ 5 мм	0	0
Сумма баллов Oph-RADS			Максимальное значение 22	

Примечание: ГА – глазная артерия, ЗКЦА – задние короткие цилиарные артерии, ЦАС – центральная артерия сетчатки, ЦВС – центральная вена сетчатки, RI – индекс резистентности.

Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения STATISTICA, версия 13.3. Описание количественных показателей параметров контроля гликемии у пациентов с СД 1-го типа в группах со «Сниженным» и «Неизменным» кровотоком ретробульбарных артерий проводили с использованием непараметрических характеристик, медианы и квартилей (25; 75). При анализе учитывали длительность заболевания СД 1-го типа. Анализ различий количественных показателей параметров контроля гликемии в двух независимых группах выполняли с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Для оценки взаимозависимостей показателей контроля гликемии со значениями интегральной ультразвуковой шкалы использовали корреляционный анализ Спирмена, вычисляли коэффициенты корреляции. Критический уровень значимости при проверке гипотезы о различиях составлял $p = 0,05$.

Результаты

На предшествующем этапе исследования было проведено сравнение и анализ изменений доплерографических показателей, линейной скорости кровотока и периферического сопротивления по ретробульбарным сосудам (ЦАС, ЦВС, ЗКЦА, ГА, ВГВ) у детей и подростков с СД 1-го типа и у контрольной группы здоровых участников исследования [15]. В результате сравнения были зарегистрированы изменения, включающие статистически значимое снижение скорости кровотока по сосудам малого калибра, ЦАС и ЗКЦА и повышение скорости кровотока по крупной ГА и ВГВ у пациентов с СД. В сравниваемых группах не выявлено устойчивых отличий в периферическом сопротивлении. Установленное снижение скорости кровотока в ЦАС и ЗКЦА свидетельствует о развитии ишемии внутреннего сегмента сетчатки, сосудистой оболочки и части зрительного нерва в ответ на хроническую

гипергликемию. Усиление кровотока по крупной глазной артерии и ВГВ, а также переменные изменения периферического сопротивления соответствуют высокой чувствительности сосудистой стенки к гликемии. Результаты предшествующего этапа согласуются с библиографическими данными об отрицательном влиянии гликемии на кровоснабжение глазных яблок [17].

Для анализа влияния показателей контроля гликемии на ретробульбарный кровоток детей и подростков с СД 1-го типа ($n = 161$) было выделено 2 подгруппы. Критерием отбора в подгруппы был выбран результат ультразвуковой интегральной шкалы. Данная шкала позволила комплексно характеризовать гемодинамические показатели кровотока ретробульбарных сосудов, изменения структуры зрительных нервов, оценить риски развития ишемии глазного дна. Подгруппа 1 («Сниженный кровоток», $n = 52$) включала пациентов со значениями ультразвуковой интегральной шкалы более 4, что свидетельствовало о признаках ишемии сетчатки. В подгруппу 2 («Неизменный кровоток», $n = 109$) входили пациенты со значениями шкалы, менее или равной 4, что соответствовало незначимым изменениям ретробульбарного кровотока.

Сравнение показателей контроля гликемии у пациентов с СД 1-го типа со «Сниженным» и «Неизменным» ретробульбарным кровотоком представлено в таблице 2.

При сравнении исследуемых групп установлено наличие значимых различий по показателям контроля гликемии на фоне отсутствия значимой разницы по GMI. Показатель «процент времени выше целевого диапазона глюкозы» (ВВД) характеризовался статистически значимым увеличением у пациентов группы «Сниженный кровоток», что соответствует преобладанию гипергликемии у данных пациентов. «Процент времени в пределах целевого диапазона глюкозы» (ВЦД) был статистически зна-

Таблица 2. Анализ показателей контроля гликемии у пациентов молодого возраста с сахарным диабетом 1-го типа в группах со «Сниженным кровотоком» и «Неизменным кровотоком» по ретробульбарным сосудам

Table 2. Analysis of glycemic control indicators in young patients with type 1 diabetes in the groups with "Reduced blood flow" and "Unchanged blood flow" in retinobulbar vessels

Показатели	«Сниженный кровоток» (n = 52)			«Неизменный кровоток» (n = 109)			p
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
GMI.1	8,20	7,30	9,00	8,00	7,20	8,50	0,149
ВВД.1	29,50	21,50	53,50	21,00	10,00	26,00	0,000
ВЦД.1	70,00	38,50	78,00	79,00	72,00	90,00	0,000
ВНД.1	1,50	0,00	4,00	0,00	0,00	1,00	0,000
GMI.2	8,00	7,15	8,65	7,70	7,20	8,20	0,409
ВВД.2	27,00	21,00	57,50	19,00	10,00	27,00	0,000
ВЦД.2	69,50	39,50	77,00	79,00	73,00	88,00	0,000
ВНД.2	1,00	0,00	2,00	0,00	0,00	1,00	0,027
GMI.3	7,80	7,25	9,00	7,60	7,20	8,20	0,091
ВВД.3	29,50	20,50	59,50	17,00	9,00	23,00	0,000
ВЦД.3	68,50	37,50	79,00	82,00	75,00	89,00	0,000
ВНД.3	0,00	0,00	1,50	0,00	0,00	1,00	0,248

Примечание: ВВД – процент времени выше целевого диапазона глюкозы, ВЦД – процент времени в пределах целевого диапазона глюкозы, ВНД – процент времени ниже целевого диапазона глюкозы, GMI – индикатор управления глюкозой. 1 – исходный результат, 2 – промежуточный результат, 3 – заключительный результат.

чимо ниже у пациентов группы «Сниженный кровоток». «Процент времени ниже целевого диапазона глюкозы» (ВНД) имел более высокие значения у пациентов, входящих в группу «Сниженный кровоток», при двух измерениях (см. табл. 2).

Для определения сроков развития изменений гемодинамики ретробульбарных сосудов в ответ на изменения показателей контроля гликемии было проведено сравнение групп «Сниженный кровоток» и «Неизменный кровоток» по исследуемым показателям при разной длительности СД 1-го типа (см. рис. 1). Анализ выявил изменения показателей контроля гликемии в группах «Сниженный кровоток» и «Неизменный кровоток» ретробульбарных артерий уже в первые 5 лет заболевания. Наиболее выраженные изменения показатели гликемии имели при длительности СД 1-го типа более 10 лет (рис. 2).

Учитывая полученные результаты, было принято решение провести оценку взаимозависимости показателей контроля гликемии от значений интегральной ультразвуковой шкалы у пациентов с СД 1-го типа в молодом возрасте (табл. 3).

Корреляционный анализ показал наличие значимых связей изменений показателей контроля гликемии со значениями интегральной ультразвуковой шкалы кровотока ретробульбарных артерий. Повышение ВВД и ВНД увеличивает итоговое значение ультразвуковой шкалы, что соответствует нарастанию ишемии сетчатки. Повышение ВЦД снижает итоговое значение ультразвуковой шкалы и свидетельствует о нормализации ретробульбарного кровотока.

Нежелательные явления

Нежелательные явления в ходе исследования не возникали. Все пациенты прошли полный курс исследования, выбывших не было.

Обсуждение

Установленные более низкие скорости кровотока в ретробульбарных артериях малого калибра, ЦАС и ЗКЦА у пациентов с СД 1-го типа молодого возраста в сравнении с контрольной группой подтверждают общепризнанное

мнение о прямом влиянии уровня гликемии на развитие сосудистых осложнений [6–11, 13, 16, 17].

Полученные при сравнении групп «Сниженный кровоток» и «Неизменный кровоток» различия по показателям гликемического контроля при отсутствии различий по уровню индикатора управления глюкозой (GMI) свидетельствуют о ведущей роли эпизодов гипер- и гипогликемии в развитии гемодинамических изменений в ретробульбарных сосудах, а также о необходимости оценки вариабельности гликемии в патогенезе осложнений СД. Вариабельность показателей контроля гликемии усиливает патогенетические механизмы развития ДР, включающие накопление внеклеточного глутамата, развитие окислительного стресса, активацию нейронального апоптоза, развитие дисфункции глиальных клеток, приводящее к нарушению гематоретинального барьера с повреждением нейрососудистого аппарата сетчатки и поражением ретинальных капилляров, к развитию ишемии сетчатки [8, 12]. Данные литературы свидетельствуют о высокой чувствительности ультразвуковых доплерографических показателей сосудов орбиты к сосудистым и нейросенсорным изменениям сетчатки [12, 19]. Ученые многих исследовательских коллективов сообщают об изменениях кровотока в разных ретробульбарных сосудах как крупного, так и малого диаметра, зарегистрированных в ранние и более поздние фазы ДР, что подтверждает необходимость комплексной оценки сосудистых изменений при ДР. Кроме того, некоторые исследователи заявляют о более ранней регистрации снижения кровотока по ретробульбарным сосудам, чем о появлении признаков ишемии ретинальных сосудов глазного дна [9, 17].

Анализ изменения показателей контроля гликемии и ретробульбарного кровотока при разной длительности СД 1-го типа выявил их изменение в первые 5 лет заболевания. Наибольшая выраженность изменений отмечена при длительности заболевания более 10 лет, что свидетельствует о высокой чувствительности сосудов к вариабельности гликемии и отрицательном влиянии длительности СД 1-го типа. Данный вывод согласуется с мнением ученых о высоком влиянии вариабельности гликемии на развитие сосудистых осложнений независимо от значений гликированного гемоглобина [18].

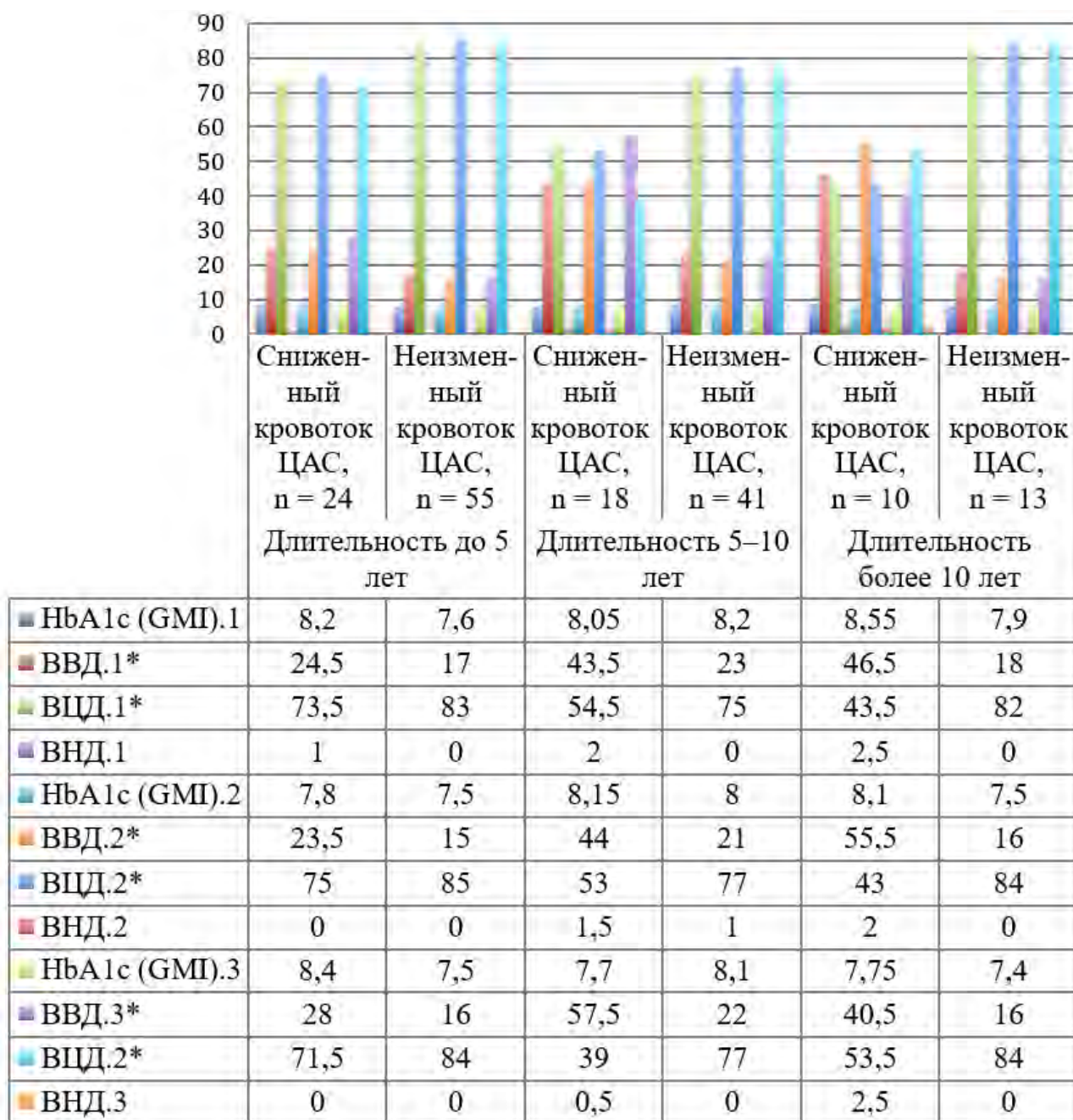


Рис. 2. Диаграмма изменений показателей контроля гликемии в группах «Сниженный кровоток» и «Неизменный кровоток» ретробульбарных артерий у детей и подростков при разной длительности сахарного диабета 1-го типа

Примечание: * – наличие статистически значимых отличий в сравниваемых группах ($p < 0,05$). ВВД – процент времени выше целевого диапазона глюкозы, ВЦД – процент времени в пределах целевого диапазона глюкозы, ВНД – процент времени ниже целевого диапазона глюкозы, GMI – индикатор управления глюкозой. 1 – исходный результат, 2 – промежуточный результат, 3 – заключительный результат.

Fig. 2. Diagram of changes in glycemic control indicators in the "Reduced blood flow" and "Unchanged blood flow" groups of retrobulbar arteries in children and adolescents with different durations of type 1 diabetes

Note: * – presence of statistically significant differences in the compared groups ($p < 0,05$). VVD – percentage of time above target glucose range, ICD – percentage of time within target glucose range, GNI – percentage of time below target glucose range, GMI – glucose management indicator. 1 – initial result, 2 – intermediate result, 3 – final result.

При оценке корреляционной взаимозависимости показателей контроля гликемии и интегральной ультразвуковой шкалы установлены устойчивые зависимости средней силы (коэффициент корреляции 0,3–0,4), что соответствует выраженному влиянию вариабельности гликемии на ретробульбарный кровоток в виде более высоких показателей процента ВВД и ВНД и более низких показателей процента ВЦД у пациентов с более высокими значениями интегральной ультразвуковой шкалы

(«Сниженный кровоток»), что соответствует повышению риска развития ишемии сетчатки при эпизодах гипер- и гипогликемии.

Более благоприятные значения показателей гликемического контроля у пациентов группы «Неизменный кровоток» при разной длительности СД 1-го типа свидетельствуют о высокой значимости контроля гликемии в профилактике развития сосудистых осложнений, включая ДР (см. табл. 2, рис. 2).

Таблица 3. Корреляционный анализ взаимозависимости показателей контроля гликемии и интегральной ультразвуковой шкалы ретробульбарного кровотока у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа

Table 3. Correlation analysis of the interdependencies of glycemic control indicators and the integral ultrasound scale of retrobulbar blood flow in children and adolescents with type 1 diabetes

Показатели	Интегральная ультразвуковая шкала
HbA1c (GMI).1	0,019
ВВД.1	0,320*
ВЦД.1	-0,333*
ВНД.1	0,322*
HbA1c (GMI).2	0,050
ВВД.2	0,355*
ВЦД.2	-0,388*
ВНД.2	0,144
HbA1c (GMI).3	0,077
ВВД.3	0,403*
ВЦД.3	-0,408*
ВНД.3	0,188*

Примечание: * – наличие статистически значимых отличий в сравниваемых группах ($p < 0,05$). В таблице приведены коэффициенты корреляции. ВВД – процент времени выше целевого диапазона глюкозы, ВЦД – процент времени в пределах целевого диапазона глюкозы, ВНД – процент времени ниже целевого диапазона глюкозы, GMI – индикатор управления глюкозой. 1 – исходный результат, 2 – промежуточный результат, 3 – заключительный результат.

Заключение

Результаты исследования подтверждают связь надлежащего гликемического контроля с гемодинамическими параметрами ретробульбарного кровотока у пациентов с СД 1-го типа в молодом возрасте. Эпизоды гипер- и гипогликемии оказывают отрицательное влияние на кровоток ретробульбарных сосудов в детском и подростковом возрасте, повышают риски развития ДР. Контроль гликемии имеет первостепенное значение в профилактике развития ДР в разные сроки длительности СД 1-го типа. Повышение качества гликемического контроля значительно снижает риски развития сосудистых осложнений и улучшает отдаленный прогноз течения СД. УЗИ является надежным диагностическим инструментом оценки изменений ретробульбарного кровотока при СД 1-го типа в молодом возрасте. Метод применим как инструмент скрининга развития ишемии сетчатки, при выявлении снижения скорости кровотока в ЦАС.

Вторым практическим аспектом использования ультразвуковой доплерографии сосудов орбит является возможность мониторинга изменений кровотока глазных яблок при динамическом наблюдении пациентов с СД с вычислением значений интегральной ультразвуковой шкалы ретробульбарного кровотока. Безопасность, неинвазивность, отсутствие болезненных ощущений при исследовании глазных яблок и орбит создают предпосылки для применения ультразвука в клинической практике детского возраста.

Литература / References

1. Нероев В.В., Зайцева О.В., Михайлова Л.А. Распространенность диабетической ретинопатии в Российской Федерации, по данным федеральной статистики. *Российский офтальмологический журнал*. 2023;16(3):7–11. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-7-11>.
Neroev V.V., Zaitseva O.V., Mikhailova L.A. Prevalence of diabetic retinopathy in the Russian Federation, according to federal statistics. *Russian ophthalmological journal*. 2023;16(3):7–11. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-7-11>.
2. Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б., Шешко Е.Л., Александрова Г.А., Чумакова О.В., Крестовская Н.М. и др. Основные эпидемиологические показатели сахарного диабета 1-го типа у детей в Российской Федерации за 2014–2023 годы. *Проблемы эндокринологии*. 2024;70(5):76–83. <https://doi.org/10.14341/probl13515>.
Laptev D.N., Bezlepina O.B., Sheshko E.L., Aleksandrova G.A., Chumakova O.V., Krestovskaya N.M. et al. Main epidemiological

- indicators of type 1 diabetes mellitus in children in the Russian Federation for 2014–2023. *Problems of endocrinology*. 2024;70(5):76–83. <https://doi.org/10.14341/probl13515>.
3. Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Диабетическая ретинопатия: история, современные подходы к ведению, перспективные взгляды на профилактику и лечение. *Сахарный диабет*. 2020;23(1):95–105. <https://doi.org/10.14341/DM10273>.
Demidova T.Yu., Kozhevnikov A.A. Diabetic retinopathy: history, modern approaches to management, promising views on prevention and treatment. *Diabetes mellitus*. 2020;23(1):95–105. <https://doi.org/10.14341/DM10273>.
4. Song P., Yu J., Chan K.Y., Theodoratou E., Rudan I. Prevalence, risk factors and burden of diabetic retinopathy in China: a systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health*. 2018;8(1):010803. <https://doi.org/10.7189/jogh.08.010803>.
5. Wang Q., Zeng N., Tang H., Yang X., Yao Q., Zhang L. et al. Diabetic retinopathy risk prediction in patients with type 2 diabetes mellitus using a nomogram model. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:993423. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.993423>.
6. Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г., Матвеева М.В., Толмачев И.Б., Кудлай Д.А. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: связь с когнитивной дисфункцией и данными магнитно-резонансных методов исследования. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(5):286–291. <https://doi.org/10.14341/probl9589>.
Samoilova Yu.G., Rotkank M.A., Zhukova N.G., Matveeva M.V., Tolmachev I.V., Kudlay D.A. Glycemia variability in patients with type 1 diabetes mellitus: relationship with cognitive dysfunction and magnetic resonance imaging data. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(5):286–291. <https://doi.org/10.14341/probl9589>.
7. Климонтов В.В., Бериков В.Б., Сайк О.В., Корбут А.И., Семенова Ю.Ф., Кладов Д.Е. Цифровая диабетология / Под ред. проф. РАН В. В. Климонтова. Новосибирск: ИПЦ НГУ; 2022:260. ISBN 978-5-4437-1387-8.
Klimontov V.V., Berikov V.B., Sayk O.V., Korbut A.I., Semenova Yu.F., Kladov D.E.; prof. RAS Klimontov V.V. (ed.) Digital diabetology. Novosibirsk: IPC NSU; 2022:260. ISBN 978-5-4437-1387-8.
8. Кошмелева М.В., Самойлова Ю.Г., Фомина С.В., Трифонова Е.И., Качанов Д.А., Юн В.Э. и др. Индексы вариабельности гликемии как основа построения прогностической модели развития диабетических осложнений. *Молекулярная медицина*. 2023;21(6):13–19. <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-06-02>.
Koshmeleva M.V., Samoilova Yu.G., Fomina S.V., Trifonova E.I., Kachanov D.A., Yun V.E. et al. Glycemic variability indices as a basis for constructing a prognostic model for the development of diabetic complications. *Molecular medicine*. 2023;21(6):13–19. <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-06-02>.
9. Pauk-Domańska M., Wilczewska A., Jaguś D., Kaczyński B., Jakubowski W. Doppler ultrasound-based evaluation of hemodynamic changes in the ophthalmic artery and central retinal artery in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy and with mild non-

- proliferative retinopathy. *J. Ultrason.* 2024;24(96):20240009. <https://doi.org/10.15557/jou.2024.0009>.
10. Almutairi N.M., Alahmadi S., Alharbi M., Gotah S., Alharbi M. The association between HbA1c and other biomarkers with the prevalence and severity of diabetic retinopathy. *Cureus.* 2021;13(1):e12520. <https://doi.org/10.7759/cureus.12520>.
 11. Solomon S.D., Chew E., Duh E.J., Sobrin L., Sun J.K., VanderBeek B.L. et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(3):412–418. <https://doi.org/10.2337/dc16-2641>. [Erratum in: *Diabetes Care.* 2017;40(6):809. doi: 10.2337/dc17-er06e; *Diabetes Care.* 2017;40(9):1285. doi: 10.2337/dc17-er09].
 12. Сдобникова С.В., Кулыбшева В.С., Сидамонидзе А.Л. Состояние нейросенсорного аппарата глаза при сахарном диабете. *Вестник офтальмологии.* 2018;5(ч.2):263–269. <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134051263>.
Sdobnikova S.V., Kulyshcheva V.S., Sidamonidze A.L. The state of the neurosensory apparatus of the eye in diabetes mellitus. *Bulletin of Ophthalmology.* 2018;5(part 2):263–269. <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134051263>.
 13. Divya K., Kanagaraju V., Devanand B., Jeevamala C., Raghuram A., Sundar D. Evaluation of retrobulbar circulation in type 2 diabetic patients using color Doppler imaging. *Indian J. Ophthalmol.* 2020;68(6):1108–1114. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1398_19.
 14. Киселева Т.Н., Зайцев М.С., Рамазанова К.А., Луговкина К.В. Возможности цветового дуплексного сканирования в диагностике сосудистой патологии глаза. *Российский офтальмологический журнал.* 2018;11(3):84–94. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-3-84-94>.
Kiseleva T.N., Zaitsev M.S., Ramazanov K.A., Lugovkina K.V. Possibilities of color duplex scanning in the diagnosis of vascular pathology of the eye. *Russian ophthalmological journal.* 2018; 11 (3): 84–94. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-3-84-94>.
 15. Киселева Т.Н., Зайцев М.С., Луговкина К.В. Вопросы безопасности диагностического ультразвука в офтальмологии. *Офтальмология.* 2018;15(4):447–454. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-447-454>.
Kiseleva T.N., Zaitsev M.S., Lugovkina K.V. Safety issues of diagnostic ultrasound in ophthalmology. *Ophthalmology.* 2018;15(4):447–454. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-3-84-94>.
 16. Фомина С.В., Самойлова Ю.Г., Кошмелева М.В., Завадовская В.Д., Трифонова Е.И., Качанов Д.А. и др. Вариативность ультразвуковых показателей ретробульбарного кровотока у детей с сахарным диабетом 1-го типа. *Медицинская визуализация.* 2024;28(3):117–126. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1426>.
Fomina S.V., Samoilova Yu.G., Koshmeleva M.V., Zavadvovskaya V.D., Trifonova E.I., Kachanov D.A. et al. Variability of ultrasound indicators of retrobulbar blood flow in children with type 1 diabetes mellitus. *Medical imaging.* 2024;28(3):117–126. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1426>.
 17. Ozates S., Derinkuyu B.E., Elgin U., Keskin M., Sahin N.M., Aycan Z. Early ophthalmic artery blood flow parameter changes in patients with type 1 diabetes mellitus. *Beyoglu Eye J.* 2020;5(1):17–21. <https://doi.org/10.14744/bej.2020.15238>.
 18. Peyser T.A., Balo A.K., Buckingham B.A., Hirsch I.B., Garcia A. Glycemic variability percentage: a novel method for assessing glycemic variability from continuous glucose monitor data. *Diabetes Technol. Ther.* 2018;20(1):6–16. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0187>.
 19. Фомина С.В., Самойлова Ю.Г., Завадовская В.Д., Кошмелева М.В., Качанов Д.А., Трифонова Е.И. и др. Интегральная ультразвуковая шкала оценки ретробульбарного кровотока при сахарном диабете 1-го типа в молодом возрасте. *Медицинская визуализация.* <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1498>.
Fomina S.V., Samoilova Yu.G., Zavadvovskaya V.D., Koshmeleva M.V., Kachanov D.A., Trifonova E.I. et al. Integral ultrasound scale for assessing retrobulbar blood flow in type 1 diabetes mellitus at a young age. *Medical imaging.* <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1498>.

Информация о вкладе авторов

Фомина С.В., Качанов Д.А. – написание статьи, сбор данных, анализ и интерпретация данных, оформление рукописи. Самойлова Ю.Г. – разработка концепции и дизайна публикации, проверка интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации. Кошмелева М.В., Трифонова Е.И., Зоркальцев М.А. – сбор данных, поиск литературы, проверка интеллектуального содержания.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Фомина Светлана Викторовна, канд. мед. наук, доцент, заведующий отделением ультразвуковой диагностики – врач ультразвуковой диагностики, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: stafom@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7517-3393>.

Самойлова Юлия Геннадьевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: samoilova_y@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2667-4842>.

Качанов Дмитрий Андреевич, ассистент, кафедра педиатрии с курсом эндокринологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: doctorssmupf@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-6519-8906>.

Кошмелева Марина Владиславовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии с курсом эндокринологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: mybulavko@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8142-1226>.

Трифопова Екатерина Ивановна, ассистент, кафедра педиатрии с курсом эндокринологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: trifonova.18@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2825-5035>.

Зоркальцев Максим Александрович, д-р мед. наук, доцент, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: zorkaltsev@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0025-2147>.

Information on author contributions

Fomina S.V., Kachanov D.A. – article writing, data collection, analysis and interpretation, manuscript preparation. Samoilova Yu.G. – study concept and design, verification of intellectual content, final approval of the manuscript for publication. Koshmeleva M.V., Trifonova E.I., Zorkaltsev M.A. – data collection, literature search, intellectual content check.

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

Information about the authors

Svetlana V. Fomina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Doctor of Ultrasound Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: stafom@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7517-3393>.

Iuliia G. Samoilova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics with a course of Endocrinology, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: samoilova_y@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2667-4842>.

Dmitriy A. Kachanov, MD, Assistant, Department of Pediatrics with a course of Endocrinology, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: doctorssmupf@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-6519-8906>.

Marina V. Koshmeleva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatrics with a Course of Endocrinology, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: mybulavko@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8142-1226>.

Ekaterina I. Trifonova, MD, Assistant, Department of Pediatrics with a course of Endocrinology, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: trifonova.18@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2825-5035>.

Maxim A. Zorkaltsev, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: zorkaltsev@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0025-2147>.

Received 22.01.2024;
review received 25.03.2025;
accepted for publication 11.04.2025.

Поступила 22.01.2024;
рецензия получена 25.03.2025;
принята к публикации 11.04.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-94-104>
УДК 616.12-005.4+616.12-008.331.1]:616.132.2-007.271-071-092.4

Клинические и лабораторно-инструментальные параллели с функциональной значимостью стенозов коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией

Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Личикаки В.А., Манукян М.А.,
Хунхинова С.А., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Гергерт Е.С., Завадовский К.В.,
Рюмшина Н.И., Бабич Н.С., Шаракшанова А.Ч., Устинцев Н.А.,
Фальковская А.Ю.

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

Аннотация

Обоснование. Значительной части пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) требуется проведение реваскуляризации миокарда. Артериальная гипертензия (АГ), являясь главным фактором риска ИБС, может влиять и на выраженность obstructивного поражения коронарных артерий (КА). Визуальная оценка сужения КА по данным ангиографии не всегда соответствует гемодинамической значимости стеноза, в связи с чем рекомендовано применение инвазивных методик (в том числе моментальный резерв кровотока (МРК)), позволяющих количественно оценить его ишемический потенциал. На сегодняшний день не существует чётких клинических предикторов наличия у пациента функционально значимых стенозов КА. Разработка прогностических моделей на основе клинико-лабораторных и неинвазивных инструментальных данных позволит создать новые алгоритмы принятия решений о проведении реваскуляризации миокарда и стратегии модификации факторов, ассоциированных с наличием значимых стенозов.

Цель исследования: изучить взаимосвязи функциональной значимости поражений КА с клинико-лабораторными данными, уровнями артериального давления (АД), параметрами эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) у пациентов со стабильной ИБС в сочетании с АГ.

Материал и методы. Включено 82 пациента (56 мужчин, $66,1 \pm 8,5$ лет) со стабильной ИБС в сочетании с АГ, у которых по данным коронарной ангиографии документировано наличие пограничных (50-90%) стенозов КА. Проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование, эхокардиография, суточное мониторирование АД (СМАД), компьютерная томография с расчетом объема и плотности ЭЖТ, определение МРК пограничных стенозов.

Результаты. Пациенты были разделены на 2 группы – с наличием ($\text{МРК} \leq 0,89$, $n = 58$) и отсутствием ($\text{МРК} > 0,89$, $n = 24$) функционально значимых стенозов КА, сопоставимые по основным клинико-лабораторным характеристикам. Пациенты с функционально значимыми стенозами отличались более высоким уровнем клинического систолического АД (САД), среднесуточных САД и пульсового АД (ПАД), большей нагрузкой повышенным САД в дневное время, меньшей вариабельностью ЧСС, большим процентом моноцитов крови, меньшей частотой абдоминального ожирения и меньшими размерами левого предсердия (ЛП). По результатам многофакторной логистической регрессии, подтвержденной ROC-анализом, предикторами, значимо ассоциированными с наличием стенозов, оказались процентный уровень моноцитов, размер ЛП и уровень клинического САД.

Заключение. У пациентов со стабильной ИБС в сочетании с АГ наличие функционально значимых стенозов КА ассоциировано с повышением САД, увеличением процентного уровня моноцитов и меньшими размерами ЛП.

Ключевые слова:

стабильная ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, атеросклероз, стеноз коронарных артерий, функциональная значимость, мгновенный коэффициент отсутствия волн, артериальное давление, коронарная реваскуляризация.

Финансирование:	исследование выполнено в рамках гос. задания НИИ кардиологии Томского НИМЦ № 123051500131-6 от 15.05.2023 г.
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике (протокол № 245 от 28.06.2023 г.). Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.
Для цитирования:	Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Личикаки В.А., Манукян М.А., Хунхинова С.А., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Гергерт Е.С., Завадовский К.В., Рюмшина Н.И., Бабич Н.С., Шаракшанова А.Ч., Устинцев Н.А., Фальковская А.Ю. Клинические и лабораторно-инструментальные параллели с функциональной значимостью стенозов коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):94–104. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-94-104

Clinical, laboratory and instrumental correlations with the functional significance of coronary artery stenosis in patients with stable coronary artery disease and hypertension

Zyubanova I.V., Mordovin V.F., Lichikaki V.A., Manukyan M.A.,
Khunkhinova S.A., Pekarsky S.E., Baev A.E., Gergert E.S., Zavadovsky K.V.,
Ryumshina N.I., Babich N.S., Sharakshanova S.Ch., Ustintsev N.A.,
Falkovskaya A.Yu.

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

Abstract

Background. A significant proportion of patients with coronary artery disease (CAD) require myocardial revascularization. Arterial hypertension (AH), as a major risk factor for CAD, may influence the extent and severity of coronary artery (CA) lesions. However, visual assessment of coronary stenosis based on angiographic imaging does not always reflect their true hemodynamic significance. Therefore, the use of invasive functional assessment methods, such as the instantaneous wave-free ratio (iFR), is recommended for quantifying the ischemic potential of borderline stenosis. At present, there are no established clinical predictors for identifying functionally significant coronary lesions. Developing predictive models based on clinical, laboratory, and non-invasive imaging parameters may enhance decision-making regarding myocardial revascularization and the management of modifiable risk factors.

Aim: To evaluate the associations between the functional significance of CA stenosis and clinical, laboratory, blood pressure (BP), and epicardial adipose tissue (EAT) parameters in patients with stable CAD and HT.

Material and Methods. The study included 82 patients (56 men; mean age 66.1 ± 8.5 years) with stable CAD and HT, all of whom had borderline (50–90%) CA stenosis identified by coronary angiography. All participants underwent comprehensive clinical and laboratory assessment, transthoracic echocardiography, 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM), computed tomography (CT) for EAT volume and density evaluation, and iFR measurement to determine the functional significance of coronary stenosis.

Results. Patients were divided into two groups based on iFR values: those with functionally significant stenosis ($iFR \leq 0.89$; $n = 58$) and those without ($iFR > 0.89$; $n = 24$). Both groups were comparable in baseline clinical and laboratory parameters. Patients with functionally significant stenosis demonstrated significantly higher clinical systolic BP (SBP), 24-hour SBP, and pulse pressure; greater daytime SBP load; reduced heart rate variability; a higher percentage of blood monocytes; lower prevalence of abdominal obesity; and smaller left atrial (LA) size. Multivariate logistic regression analysis, confirmed by ROC analysis, identified clinical SBP, monocyte percentage, and LA size as independent predictors of functionally significant stenosis.

Conclusion. In patients with stable CAD and HT, the presence of functionally significant CA stenosis is associated with elevated SBP, increased monocyte count, and smaller LA size.

Keywords:	stable coronary artery disease, hypertension, atherosclerosis, coronary artery stenosis, functional significance, instantaneous wave-free ratio, blood pressure, coronary revascularization.
------------------	--

Funding:	the study was supported by the State assignment of the Research Institute of Cardiology of Tomsk National Research Medical Center No. 123051500131-6 dated 05/15/2023.
Compliance with ethical standards:	the study was approved by the local Ethics Committee, Tomsk NMRC (protocol No. 123051500131-6 dated 28/06/2023). Informed consent was obtained from all patients.
For citation:	Zyubanova I.V., Mordovin V.F., Lichikaki V.A., Manukyan M.A., Khunkhinova S.A., Pekarsky S.E., Baev A.E., Gergert E.S., Zavadovsky K.V., Ryumshina N.I., Babich N.S., Sharakshanova A.Ch., Ustintsev N.A., Falkovskaya A.Yu. Clinical, laboratory and instrumental correlations with the functional significance of coronary artery stenosis in patients with stable coronary artery disease and hypertension. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):94–104. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-94-104

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), преимущественно ее хронические формы, является главной причиной смерти населения в Российской Федерации¹. Артериальная гипертензия (АГ) – один из основных факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза и ИБС. Негативное влияние повышенного артериального давления (АД) не ограничивается структурными изменениями крупных коронарных сосудов. Существенное значение придается формированию гипертензивной коронарной микрососудистой ангиопатии, обусловленной дисфункцией эндотелия со склонностью к вазоконстрикции и снижением вазодилатационного потенциала [1].

Ключевым звеном патофизиологической концепции хронической ИБС является наличие транзиторной ишемии миокарда. Поскольку неинвазивные стресс-тесты зачастую остаются низко информативными, а визуальная оценка стеноза может привести как к недооценке, так и к переоценке его значимости, в настоящее время рекомендовано применение инвазивных методик, позволяющих с высокой точностью определять трансстенотический градиент давления и таким образом количественно оценивать ишемический потенциал обструктивного поражения коронарной артерии.

Фракционный резерв кровотока (ФРК) определяется как отношение давления дистальнее стеноза коронарной артерии к давлению в аорте при медикаментозно индуцированной вазодилатации. Значение $\text{ФРК} \leq 0,80$ говорит о функциональной значимости стеноза и необходимости реваскуляризации, что эмпирически было подтверждено в многоцентровом рандомизированном исследовании FAME [2]. Согласно его результатам, 35% стенозов с ангиографической степенью сужения 50–70% и около 20% – со степенью стенозирования 71–90% являются незначимыми по уровню ФРК. В сравнении с неселективным селективное стентирование на основе результатов ФРК продемонстрировало превосходство в виде снижения частоты комбинированной конечной точки (смерти / инфаркта миокарда / повторной реваскуляризации) через год при меньшем количестве установленных стентов.

Более доступной и технически простой по сравнению с ФРК является модифицированная методика – определение моментального резерва кровотока (МРК), которое не требует введения вазодилататоров. Методы МРК и ФРК оказались диагностически сопоставимы при пороговом значении $\text{МРК} \leq 0,89$, что расценивается как функционально значимый стеноз [3]. Оба метода продемон-

стрировали преимущества по сравнению с визуальной оценкой сужения коронарной артерии в виде уменьшения риска инфаркта миокарда и смертности [4].

Наиболее частой причиной отсутствия функциональной значимости стеноза коронарной артерии служит хорошее состояние коллатерального русла, выравнивающего градиент давления и восстанавливающего перфузию в бассейне стенозированного сосуда. Состояние коллатералей определяется множеством факторов, включая ишемию, структурно-функциональные характеристики сосудистой стенки коллатералей, тонус вегетативной нервной системы и показатели системной гемодинамики. АГ относится к числу заболеваний, вызывающих системную ишемию, при которой биомеханическим триггером артериогенеза служит увеличение касательного напряжения сдвига на поверхности сосудистого эндотелия в других артериолах. Этот процесс сопровождается усилением экспрессии эндотелиального фактора роста, молекул адгезии, хемокинов, что стимулирует рекрутирование моноцитов и местную воспалительную реакцию, в конечном счете, увеличивающих пролиферацию гладкомышечных и эндотелиальных клеток и стимулирующих неопангиогенез [5].

Со снижением коронарного коллатерального кровообращения связывают наличие висцерального ожирения [6], в частности размеры эпикардального жирового депо, которые традиционно ассоциируют с тяжестью коронарного атеросклероза [7].

Наличие сахарного диабета (СД) 2-го типа также сопровождается ухудшением коллатерального кровообращения, согласно данным метаанализа 18 исследований [8]. Наличие АГ в данном метаанализе не имело эффекта в отношении развития коллатералей, а в работе А. Börekçi и соавт. и вовсе ассоциировалось с их плохим развитием, как и повышение воспалительных маркеров [9]. Ухудшение состояния коллатерального русла может быть обусловлено артериолярной дисрегуляцией, в основе которой лежит дисфункция сосудистого эндотелия или нарушение функции гладкомышечных клеток, наиболее частыми причинами которых являются АГ и СД 2-го типа. В то же время развитие коронарной микрососудистой ангиопатии и микроваскулярной дисфункции может обуславливать тот факт, что только у 40% пациентов, направленных на инвазивную коронарную ангиографию (КАГ), диагностируется стенозирующее поражение коронарных артерий [10].

¹ Котова Е.Г., Кобякова О.С., Стародубов В.И. и др. Заболеваемость всего населения России в 2022 году: статистические материалы. М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2023. 146 с. ISBN: 978-5-94116-072-3

Таким образом, имеющиеся к настоящему времени сведения о влиянии кардиоваскулярных факторов риска на развитие коллатералей весьма противоречивы. Не существует четких клинических предикторов наличия функционально значимых стенозов коронарных артерий. Вместе с тем разработка доступных прогностических моделей на основе клинико-лабораторных и неинвазивных инструментальных данных позволит создать новые алгоритмы принятия решений о проведении реваскуляризации миокарда, а также новые стратегии модификации факторов, влияющих на развитие коллатерального кровообращения, стимулирующие адаптацию коронарного русла к обструктивным поражениям и нейтрализацию их ишемических эффектов.

Гипотеза данного исследования состояла в том, что у пациентов со стабильной ИБС в сочетании с АГ наличие функционально значимых стенозов коронарных артерий имеет параллели с рядом клинических и лабораторно-инструментальных показателей, а также с размерами и структурой эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ), которые могут предсказывать функциональную значимость стенотических поражений.

Цель исследования: изучить взаимосвязи функциональной значимости поражений коронарных артерий с клинико-лабораторными данными, уровнями АД, структурными характеристиками ЭЖТ, по данным компьютерной томографии (КТ), у пациентов со стабильной ИБС в сочетании с АГ.

Материал и методы

Исследование выполнено в рамках гос. задания НИИ кардиологии Томского НИМЦ № 123051500131-6 от 15.05.2023 г., одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике (протокол № 245 от 28.06.2023 г.). Набор пациентов проводился с июля 2023 г. по декабрь 2024 г.

В одномоментное исследование включали мужчин и женщин старше 18 лет со стабильной ИБС и наличием показаний к проведению КАГ согласно рекомендациям², по данным которой документировано наличие стенозов коронарных артерий со степенью анатомического сужения 50–90%, суммой баллов по SYNTAX SCORE < 22. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: острый коронарный синдром давностью менее 1 года, нарушение мозгового кровообращения с неврологическим дефицитом давностью менее 1 года, аневризма левого желудочка (ЛЖ), аневризма аорты, поражение клапанного аппарата со стенозом и / или недостаточностью ≥ 2-й степени, неишемическая кардиопатия, острые воспалительные процессы, первичная артериальная легочная гипертензия в анамнезе, тяжелая сопутствующая патология (анемия 2-й и более степени, тяжелое течение бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, печеночная (класс С по классификации Чайлд – Пью) или почечная недостаточность (расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕП) < 30 мл/мин/м²) и любые состояния, по мнению исследователя, препятствующие участию пациента в исследовании.

Проводили стандартное клиническое обследование, включавшее общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, оценку показателей свертывающей системы, клиническое измерение АД (согласно рекомендациям³). Эхокардиографическое исследование выполняли на ультразвуковой системе экспертного класса в соответствии со стандартным протоколом из парастернального и апикального доступов. Индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ рассчитывали по формулам с индексацией на площадь поверхности тела и рост в степени 2,7.

Для суточного мониторирования АД (СМАД) с определением среднесуточных, средненежных и средненочных систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового (ПАД) АД, вариабельности АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) использовали систему автоматического измерения BPLab (Петр Телегин, Россия). Ишемию миокарда выявляли с помощью нагрузочных тестов – стрессэхокардиографии и / или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда (стресс-тест / покой) с Технетрилом.

Количественную оценку кальциноза коронарных артерий выполняли по данным бесконтрастной КТ области сердца с проспективной ЭКГ-синхронизацией и дальнейшей реконструкцией в 75% фазу R–R-интервала сердечного цикла. Оценка объема и плотности ЭЖТ осуществляли на ЭКГ-синхронизированных бесконтрастных изображениях с толщиной среза 2,5 мм. На аксиальных изображениях были сформированы замкнутые зоны интереса, ограниченные висцеральным листком перикарда. Была проведена сегментация в области интереса с выделением всех вокселей, имеющих рентгеновскую плотность от –190 до –30 единиц Хаунсфилда (HU). После этого автоматически определяли объем (в см³) и среднюю плотность (в HU) сегментированного изображения ЭЖТ. Для анализа использовали рабочую станцию AdvantageWorkstations 4,7 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA).

В рентгеноперационной проводили инвазивную КАГ через лучевой доступ. Для оценки функциональной значимости стеноза коронарной артерии измеряли трансстенотический градиент давления методом МРК. Измерения МРК выполняли с использованием проводника VERRATA PLUS и программного модуля CORE ангиографической системы Philips Azurion (Philips, США) для всех стенозов > 50% в артериях с диаметром > 2 мм. Стеноз коронарной артерии определялся как функционально значимый при значении МРК ≤ 0,89.

Данные СМАД были доступны для 41 больного, данные КТ – для 17 пациентов. Медикаментозную терапию оценивали на момент поступления в стационар.

Статистический анализ полученных данных осуществляли в пакетах программ STATISTICA 10.0 и Jamovi 1.6.15. Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли по критерию Шапиро – Уилка. Количественные показатели представляли средним значением и стандартным отклонением $M \pm SD$ в случаях распределения показателя, близкого к нормальному, или медианой и межквартильным интервалом $Me (Q1;$

² Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4076>.

³ Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>. EDN: GUEWLU

Q3) – в противном случае. Статистическую значимость различий средних значений нормально распределенных количественных показателей в двух независимых группах оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. При отсутствии согласия с нормальным законом распределения количественные показатели в двух независимых группах сравнивали по критерию Манна – Уитни. Оценку связей количественных показателей осуществляли с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Для анализа различий категориальных признаков в независимых группах применяли χ^2 -критерий Пирсона. Для выявления факторов, ассоциированных с наличием функционально значимых стенозов коронарных артерий, была построена модель логистической регрессии, выполнен ее ROC-анализ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. В зависимости от наличия либо отсутствия функционально значимых стенозов коронарных артерий пациенты были разделены на 2 группы. У 58 пациентов 1-й группы выявлены функционально значимые стенозы, у 24 пациентов 2-й группы они не установлены. Согласно клиническим данным общей группы больных, представленным в таблице 1, для больных с обструктивным атеросклерозом и SYNTAX SCORE < 22 были характерны возраст старше 60 лет, высокая частота абдоминального ожирения, дислипидемии (несмотря на прием статинов) при относительно невысокой частоте СД 2-го типа, хронической болезни почек и значимого (> 50%) периферического атеросклероза. У большинства пациентов были достигнуты целевые значения АД, что во многом могло определять низкую частоту гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

По результатам селективной КАГ, на одного пациента приходилось от 1 до 6 стенозов коронарных артерий $\geq 50\%$; им было выполнено исследование МРК. Среди стенозов с ангиографической степенью стенозирования 50–70% функционально значимыми оказались только 33%, со степенью стенозирования 71–90% – 78%, более 90% 91% стенозов (рис. 1).

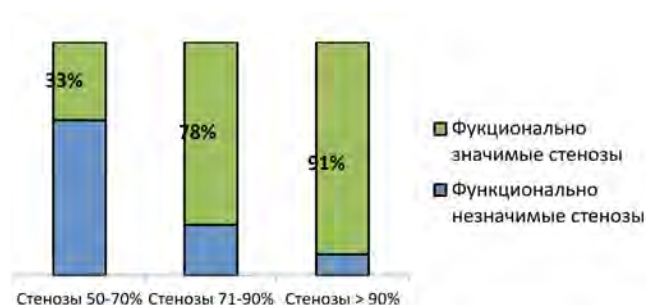


Рис. 1. Частота функционально значимых стенозов коронарных артерий в зависимости от ангиографической классификации в общей группе пациентов

Fig. 1. Frequency of functionally significant stenosis of coronary arteries depending on angiographic classification in the general group of patients

Сравнение больных в зависимости от наличия либо отсутствия функционально значимых стенозов коронарных артерий (см. табл. 1) показало, что группы сопоставимы по полу и возрасту, основным клиническим характеристикам, сопутствующей патологии и терапии основного заболевания, однако пациенты с наличием функционально значимых стенозов отличались от больных без таковых более высоким уровнем клинического САД, меньшей частотой абдоминального ожирения и анамнеза ЧКВ. Дополнительно к этому был проведен сравнительный анализ показателей лабораторно-инструментального обследования. Показатели общего анализа крови, лейкоцитарной формулы и скорости оседания эритроцитов, биохимического анализа крови и системы гемостаза не отличались за исключением количественных различий медиан процентного содержания моноцитов, которое составило в группе со стенозами 8,85 [7,4; 10,0] %, в группе без стенозов – 7,8 [6,4; 9,1] %, $p = 0,041$, оставаясь при этом в пределах референсных значений. Кроме того, пациенты с наличием функционально значимых стенозов отличались от больных без таковых меньшими размерами левого предсердия (ЛП), согласно данным эхокардиографии (табл. 2).

Сравнительная характеристика показателей СМАД представлена в таблице 3.

Подобно различиям клинического АД, согласно результатам СМАД, у пациентов с наличием функционально значимых стенозов коронарных артерий наблюдались более высокие уровни среднесуточного САД, а также среднесуточного ПАД. Среднедневные уровни САД и ПАД различались аналогичным образом, тогда как различия средненочных показателей не достигали статистической значимости. У пациентов с функционально значимыми стенозами коронарных артерий обнаружены более высокие показатели дневной нагрузки САД. Вариабельность ЧСС была выше в группе без значимых стенозов, в том числе в дневное и ночное время. Для исключения влияния на выявленные различия вариабельности ЧСС приема бета-адреноблокаторов мы сравнили частоту их использования в группах, которая оказалась сопоставимой: 78% ($n = 45$) – в 1-й группе, 83% ($n = 20$) – во 2-й группе соответственно, $p = 0,559$.

Поскольку данные по ЭЖТ и кальциевому скринингу были доступны для 14 больных с функционально значимыми стенозами и 3 больных без таковых, выявление возможных межгрупповых различий этих показателей не проводили.

В общей группе больных объем ЭЖТ составил 155 [125; 187] см³, плотность ЭЖТ – $82,3 \pm 6,0$ HU, суммарный кальций-скоринг – 744 ± 403 . Зарегистрированы значимые ($p < 0,05$) корреляционные связи объема ЭЖТ с весом ($r = 0,57$) и индексом массы тела ($r = 0,72$) пациентов, но не с окружностью талии (ОТ), а также отрицательная корреляция с уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($r = -0,72$). Корреляционных связей параметров ЭЖТ и коронарного кальция с функциональной значимостью стенозов коронарных артерий не установлено.

Для выявления факторов, ассоциированных с наличием функционально значимых стенозов коронарных артерий (МРК < 0,89), проведен анализ данных 82 пациентов, построена модель многофакторной логистической регрессии, модель статистически значима ($p < 0,001$).

Установлено, что предикторами, значимо ассоциированными с наличием стенозов, являются: процентный

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатели, n, %; $M \pm SD$	Общая группа (n = 82)	1-я группа (есть функционально значимые стенозы, n = 58)	2-я группа (нет функционально значимых стенозов, n = 24)	p
Мужской пол	56 (68%)	42 (72%)	14 (58%)	0,213
Возраст, лет	66,1 $\pm$ 8,5	65,3 $\pm$ 8,5	68,2 $\pm$ 8,3	0,157
Индекс массы тела, г/м ²	29,8 $\pm$ 4,9	29,4 $\pm$ 5,4	30,7 $\pm$ 3,5	0,267
Общее ожирение	41 (50%)	28 (48%)	13 (54%)	0,627
ОТ (м/ж), см	96,8 $\pm$ 12,6 / 96,8 $\pm$ 12,1	95,6 $\pm$ 13,6 / 96,7 $\pm$ 10,1	101,6 $\pm$ 5,7 / 97,1 $\pm$ 15,1	0,179 / 0,932
Абдоминальное ожирение	60 (73%)	38 (65,5%)	22 (91,5%)	0,015
Периферический атеросклероз (со стенозом $\geq$ 50%)	11 (13%)	9 (15,5%)	2 (8%)	0,385
– безболевого ишемия ФК стенокардии:	12 (14,5%)	7 (12%)	5 (21%)	0,307
– I	12 (14,5%)	8 (14%)	4 (16,5%)	0,738
– II	40 (49%)	28 (48%)	12 (50%)	0,887
– III	18 (22%)	15 (26%)	3 (12,5%)	0,107
ПИКС	22 (27%)	15 (26%)	7 (29%)	0,759
ЧКВ в анамнезе	42 (51%)	24 (41%)	18 (74%)	0,006
ГЛЖ (по ППТ)	23 (28%)	17 (29%)	6 (25%)	0,372
ГЛЖ (по росту)	25 (30%)	19 (33%)	6 (25%)	0,487
ОНМК в анамнезе	7 (8,5%)	6 (10%)	1 (4%)	0,362
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	73,9 $\pm$ 14,1	73,4 $\pm$ 13,0	75,2 $\pm$ 16,6	0,615
ХБП С3	9 (11%)	5 (8,5%)	4 (16,5%)	0,227
СД 2-го типа	24 (29%)	16 (28%)	8 (33%)	0,603
САД, мм рт. ст.	136,1 $\pm$ 18,5	138,9 $\pm$ 17,8	129,2 $\pm$ 18,9	0,030
ДАД, мм рт. ст.	78,5 $\pm$ 9,7	79,0 $\pm$ 9,4	77,5 $\pm$ 10,3	0,524
ПАД, мм рт. ст.	57,5 $\pm$ 15,9	59,9 $\pm$ 14,9	51,8 $\pm$ 16,0	0,132
Больные с ПАД > 60 мм рт. ст.	25 (30,5%)	20 (34,5%)	5 (21%)	0,222
ЧСС, уд. в мин	70,0 $\pm$ 12,2	69,8 $\pm$ 12,7	70,5 $\pm$ 11,2	0,822
Количество антигипертензивных препаратов	2,5 $\pm$ 0,9	2,5 $\pm$ 0,9	2,5 $\pm$ 1,0	0,742
Достижение целевого АД	57 (69,5%)	37 (64%)	20 (83%)	0,081
Прием статинов	79 (96%)	55 (95%)	24 (100%)	0,256
Прием зетимиба	11 (13%)	8 (14%)	3 (12,5%)	0,876
Достижение целевого уровня ХС-ЛНП	8 (10%)	5 (9%)	3 (12,5%)	0,991

Примечание: ОТ – окружность талии, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ФК – функциональный класс, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, АД – артериальное давление, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ПАД – пульсовое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2. Сравнительная характеристика эхокардиографических показателей пациентов в зависимости от наличия либо отсутствия функционально значимых стенозов коронарных артерий

Table 2. Comparative characteristics of echocardiographic parameters of patients depending on the presence or absence of functionally significant stenosis of the coronary arteries

Показатели, n, %; $M \pm SD$	1-я группа (есть функционально значимые стенозы, n = 58)	2-я группа (нет функционально значимых стенозов, n = 24)	p
ЛП, мм	40,5 $\pm$ 4,3	43,1 $\pm$ 4,5	0,017
КДР, мм	48 [46; 50]	48 [47; 50]	0,709
КСР, мм	31 [29; 34]	31 [30; 34]	0,759
ФВ, %	65 [60; 68]	63 [59; 66]	0,259
Е/А	0,81 [0,66; 1,05]	0,71 [0,65; 0,85]	0,271
ММ ЛЖ, г	187,5 [168; 210]	187,5 [173; 210,5]	0,976
ИММ ЛЖ по ППТ (м/ж), г/м ²	93,5 [86,0; 110,0] / 96,0 [88,5; 112,5]	101,0 [87,0; 108,0] / 87,5 [77,0; 96,0]	0,629 / 0,126
ИММ ЛЖ по росту ^{2,7} (м/ж), г/м ^{2,7}	43,5 [86,0; 110,0] / 52,1 [44,5; 60,7]	46,8 [42,3; 48,8] / 44,1 [38,8; 51,8]	0,455 / 0,102

Примечание: ЛП – левое предсердие, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, ФВ – фракция выброса, ММ – масса миокарда, ЛЖ – левый желудочек, ИММ – индекс массы миокарда, ППТ – площадь поверхности тела, м/ж – мужчины/женщины.

Таблица 3. Данные суточного мониторинга артериального давления у пациентов с наличием и отсутствием функционально значимых стенозов коронарных артерий

Table 3. ABPM data in patients with and without functionally significant coronary artery stenosis

Показатели, $M \pm SD$, Me [Q1; Q3]	1-я группа (есть функционально значимые стенозы, $n = 31$)	2-я группа (нет функционально значимых стенозов, $n = 10$)	p
Параметры СМАД			
24-САД, мм рт. ст.	$130,5 \pm 12,5$	$119,4 \pm 10,2$	0,020
24-ДАД, мм рт. ст.	$71,0 \pm 8,2$	$70,7 \pm 10,3$	0,931
24-ПАД, мм рт. ст.	$60,3 \pm 10,8$	$51,0 \pm 5,4$	0,016
24-ЧСС, уд. в мин	$61,0 \pm 6,4$	$65,9 \pm 7,6$	0,074
Вар. 24-САД, мм рт. ст.	$15,6 \pm 4,9$	$14,4 \pm 2,8$	0,492
Вар. 24-ДАД, мм рт. ст.	$11,2 \pm 3,8$	$11,9 \pm 2,2$	0,590
Вар. 24-ЧСС, уд. в мин	$6,0 \pm 2,2$	$8,3 \pm 3,0$	0,025
24-Индекс времени САД, %	$41,2 \pm 26,4$	$22,3 \pm 19,5$	0,071
24-Индекс времени ДАД, %	6,5 [1; 14]	2 [1; 14]	0,605
Среднедневное САД, мм рт. ст.	$134,5 \pm 14,4$	$120,5 \pm 8,8$	0,009
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	$74,0 \pm 6,8$	$70,7 \pm 7,1$	0,235
Среднедневное ПАД, мм рт. ст.	$60,5 \pm 11,3$	$49,9 \pm 4,7$	0,009
Среднедневное ЧСС, уд. в мин	$62,1 \pm 7,2$	$67,7 \pm 7,9$	0,060
Дневная вар. САД, мм рт. ст.	$15,1 \pm 5,1$	$14,0 \pm 2,8$	0,553
Дневная вар. ДАД, мм рт. ст.	$10,5 \pm 3,7$	$12,2 \pm 3,0$	0,607
Дневная вар. ЧСС, уд. в мин	$5,8 \pm 2,0$	$8,7 \pm 3,4$	0,006
Среднедневной индекс времени САД, %	$36,2 \pm 29,5$	$9,9 \pm 9,4$	0,016
Среднедневной индекс времени ДАД, %	3,5 [1; 17]	3 [0; 5]	0,640
Среднедневное САД, мм рт. ст.	$122,4 \pm 11,4$	$118,9 \pm 18,1$	0,527
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	$64,1 \pm 7,8$	$65,4 \pm 15,4$	0,750
Среднедневное ПАД, мм рт. ст.	$58,3 \pm 10,8$	$53,6 \pm 8,0$	0,240
Среднедневное ЧСС, уд. в мин	$58,3 \pm 5,4$	$62,1 \pm 9,7$	0,170
Ночная вар. САД, мм рт. ст.	$12,0 \pm 4,8$	$11,9 \pm 4,0$	0,955
Ночная вар. ДАД, мм рт. ст.	$8,7 \pm 4,3$	$8,6 \pm 3,2$	0,949
Ночная вар. ЧСС, уд. в мин	$4,4 \pm 1,4$	$5,2 \pm 3,2$	0,032
Среднедневной индекс времени САД, %	$49,1 \pm 26,8$	$40,7 \pm 38,6$	0,520
Среднедневной индекс времени ДАД, %	5 [0; 26]	3 [0; 24]	0,978

Примечание: СМАД – суточное мониторирование артериального давления, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, вар. – вариабельность.

Таблица 4. Независимые предикторы наличия функционально значимых стенозов коронарных артерий

Table 4. Independent predictors of functionally significant stenosis of the coronary arteries

Предикторы	Коэффициент	ОШ	95% ДИ ОШ	p
Моноциты, %	0,3048	1,356	1,018–1,806	0,037
ЛП, мм	–0,1564	0,855	0,754–0,971	0,015
Клиническое САД, мм рт. ст.	0,0386	1,039	1,004–1,076	0,030

Примечание: ЛП – левое предсердие, САД – систолическое артериальное давление, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

уровень моноцитов, размер ЛП, уровень клинического САД (табл. 4); предикторов мультиколлениарности нет.

Таким образом, установлено, что увеличение процентного уровня моноцитов на 1 ассоциировано с увеличением вероятности наличия функционально значимого стеноза коронарной артерии на 35,6%, увеличение САД на 1 мм рт. ст. – на 3,9%, увеличение ЛП на 1 мм, напротив, снижало вероятность стенозов на 14,5%.

ROC-анализ построенной модели многофакторной логистической регрессии показал, что площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,771 (95% ДИ: 0,668 0,874). Оптимальное значение точки отсечения было вы-

брано по критерию Юдена на уровне 0,6, что обеспечило чувствительность модели 87,9% и специфичность 50,0%. Эти значения были определены с учетом приоритета чувствительности диагностического критерия функционально значимых стенозов, что важно для минимизации ошибки пропуска клинически значимых состояний. Однако получившаяся при этом низкая специфичность предлагаемого диагностического критерия не обеспечивает достаточной статистической мощности алгоритма принятия решений. ROC-кривая построенного диагностического критерия представлена на рисунке 2.

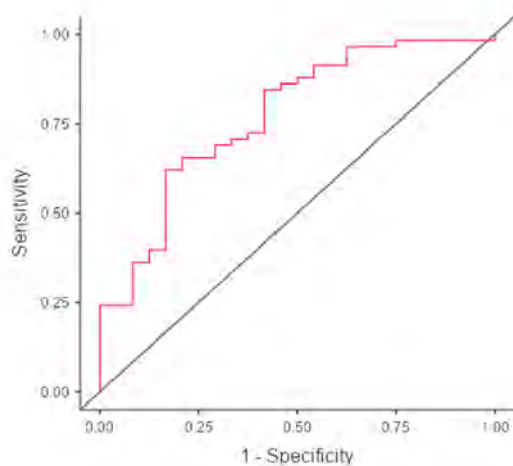


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость наличия функционально значимых стенозов коронарных артерий от значения регрессионной функции, включающей процентный уровень моноцитов, размер левого предсердия и уровень клинического систолического артериального давления

Fig. 2. ROC curve characterizing the dependence of functionally significant stenosis of the coronary arteries on the regression function, including the percentage of monocytes, the size of the left atrium and the level of clinical systolic blood pressure

Обсуждение

Очевидно, что именно АГ является самым сильным независимым фактором риска развития ИБС. Развитие ИБС у пациентов с АГ представляет собой сложное взаимодействие прямых гемодинамических эффектов, генетической предрасположенности, эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и гуморальных факторов, таких как ангиотензин II и катехоламины [11].

В формировании коллатералей при АГ существенное значение имеют не просто повышенные уровни АД, но также и продолжительность гемодинамической нагрузки и целый ряд других факторов [5]. В то же время показано, что уровни АД непосредственно влияют на функциональную значимость стеноза [12].

В нашей работе с наличием функционально значимых стенозов ассоциировался уровень клинического САД, являющийся наиболее доступным методом обследования. Усредненные же значения АД, полученные в результате СМАД, подтвердили выявленную закономерность. По результатам СМАД, функционально значимые стенозы коронарных артерий ассоциировались не просто с более высокими уровнями САД, но с более продолжительной нагрузкой повышенным САД в дневное время, что отражает важность гемодинамической нагрузки в формировании функционально значимых стенозов. Уровни ДАД были сопоставимы и в большинстве своем не превышали норму. Соответственно, пациенты со значимыми стенозами зачастую имели изолированную систолическую АГ более высокого ПАД.

Обратная связь ПАД с выраженностью коллатерального кровотока для больных с инфарктом миокарда была отмечена в работе С. Yilmaz и соавт. [13]. В ответ на повышение ПАД происходит функциональное и структурное ремоделирование микроциркуляторного коронарного русла, в том числе облитерация уже существующих сосудов диаметром 100–150 мкм, приводящее к разрыву коронарных артериол. В то же время снижение микрова-

скуляризации увеличивает как периферическое сосудистое сопротивление, так и ПАД. Кроме того, повышенное ПАД отражает высокую артериальную жесткость, нарушенную эндотелиальную функцию и измененный вазомоторный тонус, что может препятствовать развитию коллатеральных сосудов. Хотя эта сложная и двунаправленная связь между ПАД и коллатеральным кровотоком остается до конца не ясной, повышенное ПАД, по-видимому, является предиктором плохой коллатерализации.

Можно предположить, что процессы старения и повышения сосудистой жесткости, характеризующиеся повышением ПАД, напрямую связаны с ухудшением кровоснабжения миокарда, что соотносится с данными N. Emlak и соавт., которые продемонстрировали возрастное ухудшение коллатерального кровотока [14], хотя в нашем случае возрастных различий выявлено не было.

Также в нашей работе не было обнаружено связей функциональной значимости стенозов коронарных артерий с параметрами ГЛЖ. Формирование ГЛЖ приводит к дисбалансу между площадью коронарного просвета и увеличенной массой ЛЖ, за счет прогрессирования диастолической дисфункции нарушается кровоток в коронарных артериях, активация процессов фиброза и воспаления способствуют эндотелиальной дисфункции. Вследствие этого развивается ишемия миокарда, являющаяся патофизиологическим триггером коллатерализации кровотока [11]. Ранее Z.S. Kyriakides и соавт. показали, что у пациентов с АГ и ИБС увеличение коронарного коллатерального кровообращения напрямую коррелирует с толщиной стенки ЛЖ [15]. Однако адаптивный артериогенез и ангиогенез в необходимой степени, очевидно, развиваются не у всех больных, что приводит к снижению миокардиальной перфузии и формированию коронарной микрососудистой дисфункции. Это также объясняет ишемию миокарда, наблюдаемую у пациентов с незначимыми стенозами коронарных артерий [16]. Вероятно, в обследованной когорте пациентов с симптомами и признаками ИБС формирование микрососудистой дисфункции при ГЛЖ превалирует над образованием коллатералей, что отражается в отсутствии значимых связей ГЛЖ с функциональной значимостью стенозов коронарных артерий. Тем не менее, стоит отметить тенденцию к более высоким значениям ИММ у больных с функционально значимыми стенозами среди женщин. Это может свидетельствовать о наличии половых особенностей состояния коллатерального кровотока на фоне ГЛЖ и нуждается в дальнейшем изучении.

Довольно неожиданной находкой оказалась независимая предикторная роль увеличения ЛП в отсутствии функционально значимых стенозов коронарных артерий. Помимо клапанной болезни сердца (что являлось в нашем исследовании критерием исключения) наиболее частыми причинами увеличения ЛП являются ожирение и АГ, а патофизиологическими механизмами – перегрузка давлением и объемом, нейрогуморальные механизмы (активация симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем) и воспаление [17]. При АГ эти механизмы реализуются за счет развития ГЛЖ и диастолической дисфункции. Интересно, что увеличение ЛП и диастолическая дисфункция являются более ранними изменениями сердца при АГ, чем ГЛЖ. Так, в исследовании A. Aljazeera и соавт. у пациентов с впервые выявленной и ранее нелеченной АГ частота увеличения ЛП составила 75%, частота диастолической дисфункции – 88%, тогда

как частота ГЛЖ достигала всего 5% [18]. Возможной причиной увеличения ЛП у пациентов без значимых стенозов является преобладание микроваскулярной дисфункции, сопровождающейся ремоделированием сердца и клиникой ИБС без поражения крупных коронарных артерий.

Ожирение вносит еще больший вклад в процесс увеличения ЛП, чем АГ [19]. В нашем исследовании и в группе с большими размерами ЛП (и без значимых стенозов коронарных артерий) частота абдоминального ожирения была выше и составляла более 90% по сравнению с 65% в группе со значимыми стенозами. Более того, у мужчин без функционально значимых стенозов средние показатели ОТ имели тенденцию к более высоким значениям.

Воспаление играет важную роль в развитии атеросклероза. Этим, с одной стороны, объясняется большее процентное содержание моноцитов у пациентов со значимыми стенозами коронарных артерий. Еще на этапе формирования атеросклеротической бляшки и накопления ЛПНП в стенке сосуда окислительный распад последних вызывает локальную воспалительную реакцию с привлечением иммунных клеток, преимущественно моноцитов [20]. С другой стороны, перераспределение кровотока и увеличение касательного напряжения сдвига на поверхности эндотелия при полной (или функционально значимой) непроходимости сосуда также стимулирует рекрутирование моноцитов и местную воспалительную реакцию [5]. Другие изменения лейкоцитарной формулы, а также С-реактивный белок оказались менее специфичны в отношении тяжести коронарного атеросклероза. Сопоставимые параметры липидного спектра в группах являются следствием, с одной стороны, стопроцентного приема статинов, с другой, – одинаково низкой частоты достижения целевых показателей ЛПНП.

АГ и воспаление у пациентов со значимыми стенозами коронарных артерий могут служить одними из признаков вегетативного дисбаланса с преобладанием симпатического компонента, характерного для пациентов с ИБС. Ригидность сердечного ритма, косвенные выводы о которой в нашей работе можно сделать по вариабельности ЧСС, отражает вегетативную дисфункцию и в большей степени наблюдается именно в группе значимых стенозов, несмотря на сопоставимую частоту приема бета-блокаторов.

Небольшой объем выборки не позволил нам выявить возможные различия параметров ЭЖТ и их связь с функциональной значимостью стенозов коронарных артерий; это требует дальнейшего изучения. Вместе с тем документированные прямые ассоциации объема ЭЖТ с весом, индексом массы тела и обратные ассоциации с уровнем ЛПВП представляются вполне закономерными.

Предметом будущих исследований может стать изучение половых особенностей коллатерального кровотока на фоне гипертрофии миокарда, возможностей модификации факторов риска, связанных с плохой коллатерализацией, а также эффективности фармакологических и нефармакологических вмешательств в отношении стимуляции адаптации коронарного русла к обструктивным поражениям и нейтрализации их ишемических эффектов.

Заключение

Таким образом, у пациентов со стабильной ИБС в сочетании с АГ наличие функционально значимых стенозов коронарных артерий ассоциировано с повышением гемодинамической нагрузки, что выражается в более высоких

уровнях САД и ПАД, с признаками вегетативного дисбаланса, о чем косвенно свидетельствует снижение вариабельности ЧСС, с активностью хронического низкоинтенсивного воспаления в виде увеличения процентного содержания моноцитов крови, а также с меньшими размерами ЛП. Обнаруженные связи подчеркивают критическую важность контроля АД и противовоспалительных стратегий для снижения риска развития функционально значимых стенозов коронарных артерий.

Литература / References

1. Мордовин В.Ф., Личикаки В.А., Пекарский С.Е., Зюбанова И.В., Манукян М.А., Солонская Е.И. и др. Функциональная значимость стенозов коронарных артерий: роль артериальной гипертензии (обзор литературы). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(4):10–17. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-10-17>.
Mordovin V.F., Lichikaki V.A., Pekarsky S.E., Zyubanova I.V., Manukyan M.A., Solonskaya E.I. et al. Functional significance of coronary artery stenosis: the role of arterial hypertension (literature review). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(4):10–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-10-17>.
2. Tonino P.A., De Bruyne B., Pijls N.H., Siebert U., Ikeno F., van't Veer M. et al. FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 2009;360(3):213–224. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807611>.
3. Fogelson B., Tahir H., Livesay J., Baljedly R. Pathophysiological factors contributing to fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio discordance. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2022;23(2):70. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2302070>.
4. Голухова Е.З., Петросян К.В., Абросимов А.В., Булаева Н.И., Гончарова Е.С., Бердибеков Б.Ш. Влияние оценки фракционного и моментального резерва кровотока на клинические исходы чрескожного коронарного вмешательства: систематический обзор, метаанализ и анализ методом метарегрессии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(15):5325. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5325>.
Golukhova E.Z., Petrosian K.V., Abrosimov A.V., Bulaeva N.I., Goncharova E.S., Berdibekov B.Sh. Impact of assessment of fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio on clinical outcomes of percutaneous coronary intervention: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(15):5325. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5325>.
5. Grundmann S., Piek J.J., Pasterkamp G., Hoefer I.E. Arteriogenesis: basic mechanisms and therapeutic stimulation. *Eur. J. Clin. Invest.* 2007;37(10):755–766. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01861.x>.
6. Aktan A., Güzel T., Özbek M., Demir M., Kılıç R., Arslan B., Aslan B. The relationship between coronary collateral circulation and visceral fat. *e-Journal of Cardiovascular Medicine*. 2021;9(1):27–38. <https://doi.org/10.32596/ejcm.galenos.2021-01-05>.
7. Ansari M.A., Mohebbati M., Poursadegh F., Foroughian M., Shamloo A.S. Is echocardiographic epicardial fat thickness increased in patients with coronary artery disease? A systematic review and meta-analysis. *Electron Physician*. 2018;10(9):7249–7258. <https://doi.org/10.19082/7249>.
8. Pei J., Wang X., Xing Z. Traditional cardiovascular risk factors and coronary collateral circulation: A meta-analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:743234. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.743234>.
9. Börekçi A., Gür M., Şeker T., Baykan A.O., Özalp B., Karakoyun S. et al. Coronary collateral circulation in patients with chronic coronary total occlusion; its relationship with cardiac risk markers and SYNTAX score. *Perfusion*. 2015;30(6):457–464. <https://doi.org/10.1177/0267659114558287>.
10. Neglia D., Liga R., Gimelli A., Podlesnikar T., Cvijic M., Pontone G. et al. EURECA Investigators. Use of cardiac imaging in chronic coronary syndromes: the EURECA Imaging registry. *Eur. Heart J.* 2023;44(2):142–158. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac640>.
11. Stanton T., Dunn F.G. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and myocardial ischemia. *Med. Clin. North. Am.* 2017;101(1):29–41. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.003>.
12. Kayapinar O., Ozde C., Aktüre G., Coşkun G., Kaya A. Effect of systemic arterial blood pressure on fractional flow reserve. *J. Cardiovasc. Dis. Diagn.* 2021;9(7):462. URL: <https://www.hilarispublisher.com/open-access/effect-of-systemic-arterial-blood-pressure-on-fractional-flow-reserve.pdf> (15.08.2025).

13. Yılmaz C., Güvendi Şengör B., Karaduman A. et al. Association of wide pulse pressure with coronary collateral flow in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *J. Hum. Hypertens.* 2025;(39):210–216. <https://doi.org/10.1038/s41371-024-00986-3>.
14. Emlek N., Özyıldız A.G., Ergül E., Ögütveren M.M., Öztürk M., Aydın C. The association of new atherosclerosis markers with coronary collaterals in chronic total occlusion patients. *Cardiovasc. Surg. Int.* 2022;9(3):152–158. <http://dx.doi.org/10.5606/e-cvsi.2022.1368>.
15. Kyriakides Z.S., Kremastinos D.T., Michelakakis N.A., Matsakas E.P., Demovelis T., Toutouzias P.K. Coronary collateral circulation in coronary artery disease and systemic hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991;67(8):687–690. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90522-M](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90522-M).
16. Sara J.D., Widmer R.J., Matsuzawa Y., Lennon R.J., Lerman L.O., Lerman A. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2015;8(11):1445–1453. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.06.017>.
17. Kocksämpfer J., Pluteanu F. Left atrial myocardium in arterial hypertension. *Cells.* 2022;11(19):3157. <https://doi.org/10.3390/cells11193157>.
18. Aljazeera A., Gin K., Barnes M.E., Lee P.K., Nair P., Jue J. et al. Atrial remodeling in newly diagnosed drug-naïve hypertensive subjects. *Echocardiography.* 2013;30(6):627–633. <https://doi.org/10.1111/echo.12119>.
19. Stritzke J., Markus M.R., Duderstadt S., Lieb W., Luchner A., Döring A. et al. MONICA/KORA Investigators. The aging process of the heart: obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging the MONICA/KORA (monitoring of trends and determinations in cardiovascular disease/cooperative research in the region of Augsburg) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54(21):1982–1989. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.07.034>.
20. Fang Z., Raza U., Song J., Lu J., Yao S., Liu X. et al. Systemic aging fuels heart failure: Molecular mechanisms and therapeutic avenues. *ESC Heart Fail.* 2025;12(2):1059–1080. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14947>.

Информация о вкладе авторов

Зюбанова И.В. – проведение исследования, сбор, анализ, статистическая обработка данных и интерпретация полученных результатов, разработка концепции публикации, представление окончательного варианта рукописи, оформление и подготовка рукописи к публикации. Мордовин В.Ф. – разработка концепции исследования, подбор литературы, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации. Личикаки В.А., Манукян М.А., Хунхинова С.А. – проведение исследования, сбор, систематизация и анализ данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации. Пекарский С.Е., Баев А.Е. – создание концепции, протокола и дизайна исследования, выполнение рентгенэндоваскулярных манипуляций, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации. Гергерт Е.С. – выполнение рентгенэндоваскулярных манипуляций, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации. Завадовский К.В. – разработка концепции исследования, проведение томографических исследований, анализ полученных результатов, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации. Рюмшина Н.И. – выполнение томографических методов исследования, систематизация и анализ данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации. Бабич Н.С. – сбор, систематизация и анализ данных, редактирование рукописи, окончательное утверждение и подготовка рукописи для публикации. Шаракшанова А.Ч., Устинцев Н.А. – сбор и анализ данных, окончательное утверждение рукописи для публикации. Фальковская А.Ю. – разработка концепции и дизайна исследования, доработка исходного варианта и редактирование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Зюбанова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: zyubanovaiv@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6995-9875>.

Мордовин Виктор Федорович, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2238-4573>.

Личикаки Валерия Анатольевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: manankovalera@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4066-869X>.

Манукян Мушег Айкович, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: manukyan.musheg@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3577-1895>.

Information on author contributions

Zyubanova I.V. – study execution, data accrual, data analysis, and statistical processing, resulting in the interpretation of the findings, development of the publication strategy, presentation of the final submission-ready manuscript draft, formatting, and preparation of the manuscript to be published. Mordovin V.F. – research concept, literature review, critical intellectual review, final manuscript approval prior to publication. Lichikaki V.A., Manukyan M.A., Khunkhinova S.A. – study execution, data acquisition, systematization, and analysis, critical intellectual review, and final manuscript sign-off for publication. Pekarsky S.E., Baev A.E. – study concept, protocol, and design; endovascular interventional procedures; critical intellectual review; final manuscript approval for publication. Gergert E.S. – endovascular interventional procedures, critical review of intellectual content, final approval of the manuscript for publication. Zavadovsky K.V. – study concept, tomographic examinations, analysis of the obtained results, critical review of intellectual content, final approval of the manuscript for publication. Ryumshina N.I. – tomographic methods of investigation, data systematization and analysis, critical review of intellectual content, final approval of the manuscript for publication. Babich N.S. – data collection, systematization, and analysis; manuscript editing; final approval and preparation of the manuscript for publication. Sharakshanova A.Ch., Ustintsev N.A. – data collection and analysis, final approval of the manuscript for publication. Falkovskaya A.Yu. – study concept and design, revision and editing of the initial draft, critical review of intellectual content, final approval of the manuscript for publication.

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

Information about the authors

Irina V. Zyubanova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Hypertension Department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: zyubanovaiv@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6995-9875>.

Victor F. Mordovin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Hypertension Department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2238-4573>.

Valeriya A. Lichikaki, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Hypertension Department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: manankovalera@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4066-869X>.

Musheg A. Manukyan, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Hypertension Department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: manukyan.musheg@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3577-1895>.

Хунжинова Симжит Андреевна, младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: hsa@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5000-4216>.

Пекарский Станислав Евгеньевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория рентгенэндоваскулярной хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: Pekarski@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4008-4021>.

Баев Андрей Евгеньевич, канд. мед. наук, заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярной хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: stent111@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8163-1618>.

Гергерт Егор Сергеевич, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: ges@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0000-0001-9464-3354>.

Завадовский Константин Валерьевич, д-р мед. наук, заведующий отделом лучевой диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: konstz@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1513-8614>.

Рюмшина Надежда Игоревна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: n.rumshina@list.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6158-026X>.

Бабич Никита Сергеевич, лаборант-исследователь, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: nsb@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0009-0001-3660-803X>.

Шаракшанова Аяна Чингизовна, лаборант-исследователь, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: ach@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0009-0008-1291-0809>.

Устинцев Никита Анатольевич, студент 5-го курса, СибГМУ, Томск, Россия, <http://orcid.org/0009-0005-4927-6803>.

Фальковская Алла Юрьевна, д-р мед. наук, заведующий отделением артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5638-3034>.

Simzhit A. Khunkhinova, Research Scientist, Hypertension Department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: hsa@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5000-4216>.

Stanislav E. Pekarskiy, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of X-ray Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: Pekarski@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4008-4021>.

Andrey E. Baev, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Head of Department of Invasive Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: stent111@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8163-1618>.

Egor S. Gergert, Head of the Department of X-ray Surgical Diagnostic and Treatment Methods, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: ges@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9464-3354>.

Konstantin V. Zavadovsky, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiation Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: konstz@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1513-8614>.

Nadezhda I. Ryumshina, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: n.rumshina@list.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6158-026X>.

Nikita S. Babich, Research Assistant, Hypertension department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: nsb@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0009-0001-3660-803X>.

Ajana Ch. Sharakshanova, Research Assistant, Hypertension department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: ach@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0009-0008-1291-0809>.

Nikita A. Ustintsev, Fifth-year Student, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0009-0005-4927-6803>.

Alla Yu. Falkovskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of the Hypertension Department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5638-3034>.

Received 25.04.2025;
review received 29.06.2025;
accepted for publication 04.08.2025.

Поступила 25.04.2025;
рецензия получена 29.06.2025;
принята к публикации 04.08.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-105-113>
УДК 616.712-002-047.44-073.7

Predictors of a true-positive stress echocardiography result for optimization of diagnostic algorithm in low- to intermediate-risk patients with acute chest pain

Abramenko E.E.^{1,2}, Ryabova T.R.^{1,2}, Yolgin I.I.¹, Ryabov V.V.^{1,2}

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 (SSMU), 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Background. Clinical suspicion of unstable angina in patients with previously unverified coronary artery disease (CAD) has limited efficacy in decisions whether invasive coronary angiography is necessary. A likelihood-based approach to selecting the optimal diagnostic test in evaluating chest pain offers distinct clinical benefits, but decision points for noninvasive angiography or functional testing for low- and intermediate-risk acute chest pain patients with previously unverified CAD remain undefined.

Aim: To find decision-making point to select stress-echocardiography (SE) as the initial test in low- to intermediate-risk acute chest pain patients with previously unverified CAD.

Methods. The study included 129 patients, aged 56 ± 11 years, of whom 83 (64%) were male and 97 (75%) had ≥ 3 risk factors for CAD. They underwent exercise SE. The diagnostic performance of SE was analyzed to identify true positive (TP) SE results; reference methods were invasive or noninvasive coronary angiography. TP SE was the target outcome in favor of SE as the initial test. All patients were clustered into phenogroups based on differences in serum triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and atherogenic index (AI). TC, non-HDL-C, and AI were used to determine thresholds for belonging to a phenogroup in which the odds of TP SE were higher.

Results. The rate of TP SE was 8%. Patients with TP SE had higher levels of non-HDL-C ($p = 0.001$) and AI ($p = 0.066$) compared to the remaining patients. After clustering, 2 phenogroups were identified in the total study population, uniting the 36% of patients with the highest non-HDL-C and AI. The odds ratio for TP SE in this joint group was 7.2 (1.4–36.6). Non-LDL >4.42 mmol/l estimate joint group membership with sensitivity 0.91, specificity 0.88, and area under curve 0.97.

Conclusion. Non-HDL-C >4.42 mmol/l may be considered in low to intermediate risk acute chest pain patients with previously unverified CAD as a criterion for using SE as a starting test.

Keywords:	chest pain; acute coronary syndrome; stress echocardiography; high cholesterol levels; coronary artery disease.
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 performed in accordance with the Good Clinical Practice standards and the Helsinki Declaration principles. The local ethical committee, Biomedical Ethics Committee of Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, approved the study protocol (protocol № 222 from 21.12.2021). All patients signed written informed consent prior to enrollment.
For citation:	Abramenko E.E., Ryabova T.R., Yolgin I.I., Ryabov V.V. Predictors of a true-positive stress echocardiography result for optimization of diagnostic algorithm in low- to intermediate-risk patients with acute chest pain. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):105–113. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-105-113

Предикторы истинно-положительного результата стресс-эхокардиографии для оптимизации диагностического алгоритма у пациентов низкого/умеренного риска с острой болью в груди

Абраменко Е.Е.^{1,2}, Рябова Т.Р.^{1,2}, Ёлгин И.И.¹, Рябов В.В.^{1,2}

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

Аннотация

Обоснование. Клиническое подозрение на нестабильную стенокардию у пациентов с острой болью в груди низкого риска и ранее неверифицированной коронарной болезнью сердца (КБС) имеет ограниченную точность при принятии решения о необходимости инвазивной коронарной ангиографии. Подход к выбору оптимального неинвазивного диагностического теста, основанный на вероятности наличия у пациента обструктивного атеросклероза дает явные клинические преимущества, но точки принятия решения о неинвазивной ангиографии или функциональном тестировании для пациентов с острой болью в груди низкого и умеренного риска с ранее неверифицированной КБС не определены.

Цель. Мы провели небольшое поисковое исследование, чтобы найти точки принятия решения в пользу выбора стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) в качестве предпочтительного стартового теста у пациентов с острой болью в груди низкого и умеренного риска с ранее неверифицированной КБС.

Методы. В исследование включено 129 пациентов, возрастом 56 ± 11 лет, мужчин – 83 (64%), 97 (75%) пациентов имели ≥ 3 факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС). Им проводилась стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой. С помощью инвазивной или неинвазивной коронарной ангиографии выявлялись истинно-положительные результаты стресс-ЭхоКГ. Высокая вероятность истинно-положительной стресс-ЭхоКГ была определена как аргумент в пользу выбора данной методики в качестве предпочтительного стартового теста. С помощью кластерного анализа все пациенты были разделены на группы на основании различий в сыровороточных уровнях триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и индекса атерогенности (ИА). Оценивались пороговые значения ТГ, ХС не-ЛПВП и ИА для определения принадлежности пациентов к группе, в которой вероятность истинно-положительной стресс-ЭхоКГ была высокой.

Результаты. Частота истинно-положительной стресс-ЭхоКГ составила 8%. У пациентов с истинно-положительной стресс-ЭхоКГ были выше уровни ХС не-ЛПВП ($p = 0,001$) и ИА ($p = 0,066$) по сравнению с остальными пациентами. По результатам кластеризации среди всех пациентов были выделены 2 группы, объединившие 36% пациентов с наиболее высокими уровнями ХС не-ЛПВП и ИА. Отношение шансов для истинно-положительной стресс-ЭхоКГ в объединенной группе составило 7,2 (1,4–36,6). Уровень ХС не-ЛПВП $> 4,42$ ммоль/л определял принадлежность к объединенной группе с чувствительностью 0,91, специфичностью 0,88 и площадью под ROC-кривой 0,97.

Выводы. У пациентов с острой болью в груди низкого и умеренного риска с ранее неверифицированной КБС уровень ХС не-ЛПВП $> 4,42$ ммоль/л может рассматриваться в качестве критерия для выполнения стресс-ЭхоКГ в качестве стартового теста.

Ключевые слова:	боль в груди; острый коронарный синдром; стресс-эхокардиография; холестерин; коронарная болезнь сердца.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской декларации, одобрено этическим комитетом НИИ Кардиологии Томского НИМЦ (протокол №222 от 21.12.2021). Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.
Для цитирования:	Абраменко Е.Е., Рябова Т.Р., Ёлгин И.И., Рябов В.В. Предикторы истинно-положительного результата стресс-эхокардиографии для оптимизации диагностического алгоритма у пациентов низкого/умеренного риска с острой болью в груди. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):105–113. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-105-113

Introduction

The management of patients with acute chest pain, nondiagnostic ECG, and normal troponin is a complex and frequent problem worldwide [1]. Non-traumatic chest pain is a primary symptom in acute coronary syndrome (ACS), and is the second most common reason for emergency department visits in adults [2]. Of the approximately 500 000 patients with non-ST-segment elevation ACS hospitalized in Russia annually, half are not in the high-risk category [3]. These are patients in the observation group in whom there remains a high clinical suspicion for ACS despite a negative initial evaluation. Coronary pathology in non-ST-segment elevation ACS can range from structurally normal vessels to severe atherosclerotic disease. [4]. The workup to confirm ACS and to determine the need for invasive coronary angiography (ICA) in these patients may include stress imaging tests or noninvasive cardiac computed tomographic angiography (CCTA) [5, 6].

Now in the guidelines for the management of acute coronary syndromes (ACS), stress echocardiography (SE) among other stress imaging modalities and CCTA despite the difference in diagnostic capabilities are at the same position [5, 6]. The American Societies of Cardiology (AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR) guidelines (Gulati M. et al., 2021) for the evaluation and diagnosis of chest pain recommend a coronary artery disease (CAD) likelihood-based approach to the choosing the right diagnostic test for patients presenting with acute chest pain. Age less/more than 65 years and less/more obstructive CAD suspected are decision-making points for selecting between CCTA/functional imaging [7]. Clinical and demographic characteristics analysis in support of anatomic or functional testing in stable patients with suspected CAD showed CAD risk factors (high body mass index (BMI), total cholesterol (TC) level, presence of hypertension, diabetes mellitus, male gender, and smoking) to be criteria favoring CCTA [8]. Age demonstrated no pattern of influence on the preferred test, which is inconsistent with the approach of Gulati M et al. For low- and intermediate-risk acute chest pain patients with previously unverified CAD similar studies are lacking. The aim of our study was to find decision-making points to select SE as the initial test in patients with acute chest pain, negative troponin, nondiagnostic ECG, low to intermediate risk score, and with previously unverified CAD.

Methods

We performed a small-scale preliminary study, single-center cohort cross-sectional observational study in accordance with the Helsinki Declaration principles (adopted by the 64th WMA General Assembly in October 2013) and the Good Clinical Practice standards. The local ethical committee, Biomedical Ethics Committee of Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, approved the study protocol (protocol № 222 from 21.12.2021). All patients signed written informed consent prior to enrollment.

Study patients

We prospectively enrolled consecutive patients aged ≥ 18 years, hospitalized from 2022 to 2023 at the Emergency Cardiology Department of the Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC with acute chest pain of probable coronary origin, normal or non-diagnostic ECG, normal high-sensitivity troponin I (hs-Tn) levels, low or intermediate GRACE risk, and previously unverified CAD (previous myocardial infarction,

revascularization, or stenoses $\geq 50\%$ on previous coronary angiography). Troponin test was at least twice negative in 3-hour interval. Non-inclusion criteria: poor acoustic window, resting RWMA, reduced ($<50\%$) left ventricular ejection fraction (LVEF), persistent atrial fibrillation, complete atrioventricular block, recent ventricular tachycardia, severe valvular disease, evident inability to exercise, height <150 cm or weight ≥ 120 kg, contraindications for invasive coronary angiography (ICA) or CCTA.

Evaluation of the serum lipid profile of patients was the Ex post facto analysis performed in this study. Therefore, exclusion criteria were measuring serum lipid levels later than the second day of hospitalization and lack of data on HDL-C.

Stress echocardiography

Exercise SE was performed with a semi-supine cycle ergometer CASE (GE HealthCare, Milwaukee, WI, USA) and Affiniti 70 Ultrasound system (Phillips, Bothell, WA, USA) according to established guidelines [9]. A stepped WHO workload dosing mode was used with steps of 25 W duration of 2 minutes starting at 25 W. Beta-blockers or other heart rate lowering therapy was stopped in 48 hours before the test or was not initiated. Ultrasound contrast was not used. Echocardiographic images in the parasternal long- and short-axis and apical four- and two-chamber views with visual semi-quantitative contractility assessment and blood pressure measurements were obtained at each step and during recovery. ECG monitoring was continuous. Tests termination criteria were: induced regional wall motion abnormalities (RWMA) in ≥ 2 adjacent segments in a 16-segment left ventricular myocardial model, ST-segment depression ≥ 2 mm in absence of RWMA, serious arrhythmias (ventricular tachycardia, sustained ventricular allorhythmia or hemodynamically unstable supraventricular tachycardia), excessive blood pressure increase (systolic ≥ 230 mmHg and/or diastolic ≥ 120 mmHg) or decrease under load; limiting symptoms (chest pain, dyspnea), muscular fatigue and refusal to continue exercising.

SE result was defined as positive if RWMA were induced, negative in the absence of RWMA and reaching 85% of the maximum heart rate, calculated as 220-age (years), inconclusive in the absence of RWMA in patients who have not reached the submaximal heart rate.

Coronary angiography

Coronary anatomy was assessed by ICA or CCTA during the index hospitalization. To comply with ethical standards and clinical guidelines, the decision to perform ICA was made by the attending cardiologist based on clinical findings, and after obtaining the results of non-invasive imaging tests. CCTA was performed in patients who had no indications for invasive testing. ICA was performed on Coroscop angiograph (Siemens, Germany), CCTA – on 64-slice Discovery NM/CT 570c tomograph (GE HealthCare, USA). Angiography studies were carried according to standard protocols, evaluation of fractional blood flow reserve was not performed. Obstructive CAD was defined as $\geq 50\%$ luminal diameter stenosis of ≥ 1 epicardial coronary artery. Gensini score was calculated to assess the severity of CAD [10].

Laboratory measurements

Venous blood samples were taken in the early morning after fasting for ≥ 10 hours. Serum level of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and fasting blood glucose (FBG) were measured

with a semi-automatic biochemical analyzer Clima MC-15 (RAL Tecnica para el Laboratorio, S.A., Spain). Non- high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C), atherogenic index (AI), atherogenic index of plasma (AIP), triglyceride-glucose index (TyG) were calculated by the formulas:

$$\text{Non-HDL-C (mmol/l)} = \text{TC (mmol/l)} - \text{HDL-C (mmol/l)}$$

$$\text{AI} = \frac{\text{TC (mmol/l)} - \text{HDL-C (mmol/l)}}{\text{HDL-C (mmol/l)}}$$

$$\text{AIP} = \lg \frac{\text{TG (mmol/l)}}{\text{HDL-C (mmol/l)}}$$

$$\text{TyG} = \ln \frac{\text{TG (mg/dl)}}{\text{FBG (mg/dl)}}$$

Statistical analysis

Data were analyzed with STATISTICA 10 program (StatSoft, USA). The Shapiro-Wilk test was used to test the normality hypothesis. Two independent groups of normally distributed quantitative variables were compared using Student's t-test with Levene's test for homogeneity of variances, if the distribution was not normal or the variances were heterogeneous - using Mann-Whitney U-test. Comparison of 3 or more independent groups of quantitative variables – using analysis of variance or the Kruskal-Wallis test. Comparison of two independent groups of qualitative variables – using Fisher's exact test, three or more independent groups of qualitative variables – using Pearson's χ^2 test. Correction for multiple hypothesis testing was performed using the Holm-Bonferroni method. Correlation analysis of quantitative variables was performed using the Spearman method. The strength of association of categorical variables was determined by the odds ratio (OR). Clustering was performed using the K mean method, and the optimal number of clusters was determined using the elbow method. Logistic regression method was used to construct predictive models. Data are presented as mean and standard deviation, $M \pm SD$, for normally distributed quantitative variables, median and interquartile range, Me (25th percentile; 75th percentile), if the distribution of quantitative variables differed from normal, absolute number and proportion, N (%), for qualitative variables, OR (95% confidence interval) for OR. The significance threshold for statistical inference is 0.05.

Results

A total of 132 patients were included in the study (Figure 1). In 3 of them, HDL-C data were missing, so they were excluded from further analysis. The final cohort included 129 patients aged 56 ± 11 years, 83 (64%) men. The baseline characteristics of the patients are shown in Table 1.

No patient had major complications (specially, ST-segment elevation, life-threatening arrhythmias, myocardial infarction, and hypotension requiring therapy) during SE. The test was positive in 12 (9%) patients, negative – in 58 (45%) patients, inconclusive – in 59 (46%) patients. The reasons for prematurely terminating the test leading to inconclusive result in 30 patients were inability to continue the load due to muscular fatigue, in 15 – exceeding the upper limit of systolic blood pressure, in 7 – limiting dyspnea, in 3 – ST depression ≥ 2 mm, in 2 – induced arrhythmia, and in the remaining 2 patients – load-induced joint pain and headache.

Invasive or non-invasive coronary angiography was performed in 114 (88%) patients and not performed in 15

(12%) patients. Two of them were allergic to iodine, 2 were unable to perform CCTA due to cardiac arrhythmias, 2 were discharged early due to acute respiratory infections, 2 had massive coronary artery calcinosis but refused ICA, and for 7 patients the decision to not perform angiography was made by the attending cardiologist. CAD with narrowing $\geq 70\%$ in 14 of 16 cases were verified by ICA, in 2 cases ICA was not done (CCTA revealed diagonal artery occlusion (1) and 70% proximal left anterior descending stenosis (2), and in both cases SE was negative), narrowing 50-69% in 5 of 16 cases were confirmed by ICA. Performance analysis of SE is shown in Table 2.

Nine patients (8%) had a true positive (TP) SE result. Eight of them had proximal coronary stenoses with narrowing $\geq 85\%$ (including subtotal and total, $n = 3$ and 3, respectively), only one had a 50% stenosis (all lesions were verified by ICA). GS in patients with TP SE, 40 (31; 48), was higher than in patients with non-diagnostic result in the presence of obstructive CAD, 21 (10; 24) ($p = 0.041$) or absence of obstructive CAD, 3 (0; 6) ($p < 0.001$).

The following task of searching for decision-making points in preference for SE as a starting non-invasive test in NSTEMI-ACS rule-in (out) algorithm for low and intermediate risk chest pain patients with previously unverified CAD was related to the finding of predictors for TP SE result. TP SE patients group were compared with the remaining patients (who had FP, FN, TN SE result and inconclusive SE regardless of the presence or absence of obstructive CAD) defined as the "Other" group, patients who did not undergo coronary angiography were counted as the "Undetermined" group. Baseline and biochemical characteristics of the groups are compared in Table 3.

TP SE patients had higher level of non-HDL-C ($p = 0.001$) and AI ($p = 0.066$) compared to Other group patients. Undetermined group had no differences of this parameters compared to Other group. Based on differences non-HDL-C and AI could be considered as predictors of TP SE result. Nevertheless, the low frequency of positive results led to a pronounced imbalance in the TP SE and Other group sizes (9 vs. 105). In addition, the ranges of non-HDL-C and AI values between groups overlapped significantly or completely.

Next, total of 129 patients was divided into phenogroups based on lipid parameters (listed in Table 3) by K-means clustering. Pairwise correlation analysis was used to eliminate redundant features, and one of the two high correlated variables ($r \geq 0.7$) were filtered out, keeping the most informative. Finally, TG, TC, HDL-C, and IA were selected as phenotypic variables. The values of these variables were of the same order of magnitude, so standardization was not performed. The result of grouping patients into 4 clusters is shown in Table 4 and Figure 2.

All phenogroups were significantly different from each other in AI (all $p < 0.001$). Phenogroups 1 and 2 were similar in TC ($p = 0.211$) and non-HDL-C levels ($p = 0.831$). Phenogroups 3 and 4 had different levels of TC ($p < 0.001$) and non-HDL-C ($p < 0.001$), but did not differ in TG (0.678), HDL-C ($p = 0.107$), AIP ($p = 0.602$) and TyG (0.252).

Patients in phenogroups 1 and 2 were more likely to have $\geq 70\%$ coronary artery stenoses and a higher GS ($p = 0.049$ for phenogroups 2 and 3, $p > 0.050$ for the other pairs). TP SE result was more frequent in the joint phenogroup 1+2, in 7 (17%) vs. 2 (3%) cases in joint phenogroup 3+4 ($p = 0.011$), the results of assessing the significance of differences using

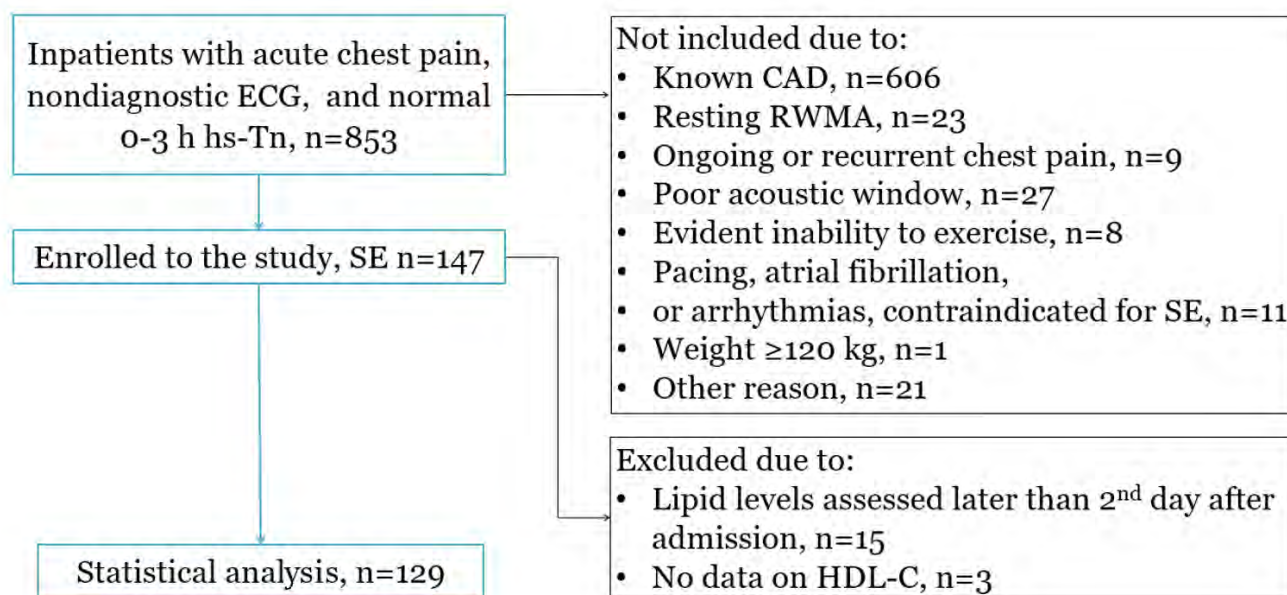


Fig. 1. Study enrollment flowchart

Note: CAD – coronary artery disease; ECG – electrocardiogram; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; hs-Tn – high-sensitivity troponin; RWMA – regional wall motion abnormalities; SE – stress echocardiography.

Рис. 1. Схема отбора пациентов

Примечание: CAD – коронарная болезнь сердца; ECG – электрокардиограмма; HDL-C – холестерин липопротеинов высокой плотности; hs-Tn – высокочувствительный тропонин; RWMA – нарушение локальной сократимости; SE – стресс-эхокардиография.

Table 1. Baseline characteristics of the study population**Таблица 1.** Основные характеристики пациентов

Variable	All patients, n = 129
Age, years	56±11
Male, n (%)	83 (64%)
Risk factors, n (%)	
Overweight / obesity, n (%)	58 (45%) / 43 (33%)
Current and former smokers, n (%)	71 (55%)
Dyslipidaemia, n (%)	108 (84%)
Statin use, n (%)	10 (8%)
Diabetes mellitus, n (%)	12 (9%)
Hypertension, n (%)	115 (89%)
≥ 3 risk factors, n (%)	97 (75%)
Carotid atherosclerosis*, n (%)	31 (24%)
GRACE score, n (%)	
≤ 108	99 (77%)
109–140	30 (23%)
Resting echocardiography	
End-diastolic volume index, ml/m ²	50±7
End-systolic volume index, ml/m ²	17 (15; 20)
Left ventricular mass index, g/m ²	85 (73; 98)
Left ventricular ejection fraction, %	64 (62; 67)
Stress echocardiography	
Positive, n (%)	12 (9%)
Negative, n (%)	58 (45%)
Inconclusive, n (%)	59 (46%)
Coronary angiography, n (%)	114 (88%)
ICA / CCTA	33 (26%) / 81 (62%)
Obstructive CAD, n (%)	32 (28%)
Gensini score	5.0 (0; 12.0)
Revascularization, n (%)	11 (9%)

Note: * narrowing $\geq 25\%$; CAD – coronary artery disease; CCTA – coronary computed tomography angiography; GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events; ICA – invasive coronary angiography.

Table 2. Performance analysis of the SE in identifying obstructive coronary artery disease**Таблица 2.** Оценка диагностической точности стресс-ЭхоКГ для выявления обструктивной коронарной болезни сердца

Stress echocardiography	Coronary angiography		Total
	$\geq 50\%$	0–49%	
Positive, n (%)	9 (8%)	2 (2%)	11 (10%)
Negative, n (%)	10 (9%)	39 (34%)	49 (43%)
Inconclusive, n (%)	13 (11%)	41 (37%)	54 (47%)
Total, n (%)	32 (28%)	82 (72%)	114 (100%)

TC, non-LDL and AI levels were used to estimate phenogroup 1+2 membership with univariate logistic regression. Thresholds were determined using Youden's J statistic. Table 5 demonstrates quality metrics of the models. The best quality metrics were determined for the non-HDL-C > 4.42 mmol/l, with sensitivity 0.91, specificity 0.88, and area under curve 0.97 (Figure 3).

Discussion

The study cohort was low to intermediate-risk acute chest pain patients with previously unverified CAD hospitalized for observation at the cardiology inpatient unit with the option of percutaneous coronary intervention (PCI center). This cohort is characterized by the high clinical suspicion of CAD despite normal troponin levels, absence of ischemic ECG changes, resting RWMA and non-high risk of mortality if choosing noninvasive treatment strategy according to the GRACE scale. Practically, this is reflected in the high frequency of ICA. As reported by Kuznetsova KV et al. 111 (39%) low and intermediate risk patients, hospitalized in PCI center due to the first episode of acute chest pain were referred for ICA without preliminary noninvasive testing [11]. However, the incidence of obstructive CAD and the associated demand for PCI in these patients is quite low – in different studies 14% and 8%, respectively, during hospitalization [11], and 10 and 5%, respectively, during 2-year follow-up period [12]. In

the chi-square criterion was $\chi^2 = 7.48$, df = 1, OR was 7.2 (1.4–36.6), $p = 0.006$.

Table 3. Comparative characteristics of patients with true positive stress echocardiography

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов с истинно-положительным результатом стресс-ЭхоКГ

Variable	TP SE, n = 9 1	Other, n = 105 2	Undetermined, n = 15 3	p
Baseline characteristics				
Age, years	56±11	56±11	54±14	0.844
Male, n (%)	7 (78%)	67 (64%)	9 (60%)	0.656
BMI, kg/m ²	27.5±3.8	28.4±4.3	27.3±3.5	0.542
Current and former* smokers, n (%)	4 (44%)	62 (59%)	5 (33%)	0.139
Diabetes mellitus, n (%)	2 (22%)	10 (10%)	0	0.190
Hypertension, n (%)	7 (78%)	95 (90%)	13 (87%)	0.475
Carotid atherosclerosis†, n (%)	4 (44%)	26 (25%)	1 (7%)	0.039
GRACE score	86±19	87 (69; 108)	82±20	0.694
Dyslipidaemia, n (%)	8 (89%)	89 (86%)	11 (69%)	0.485
Statin use, n (%)	0	9 (9%)	1 (6%)	0.623
Biochemical characteristics				
TC, mmol/l	6.8±1.8	5.4±1.2	5.5±1.3	0.076
TG, mmol/l	1.3 (1.1; 2.6)	1.5 (1.0; 2.3)	1.5±0.7	0.667
HDL-C, mmol/l	1.1 (1.0; 1.5)	1.3 (1.1; 1.5)	1.4±0.3	0.373
Non-HDL-C, mmol/l	5.5±1.6 ²	4.0±1.1 ¹	4.1±1.5	0.001
AI	4.6±1.8	3.0 (2.3; 4.0)	3.1±1.6	0.038
AIP	0.11±0.42	0.07 (-0.18; 0.28)	-0.04±0.29	0.434
TyG	0.28±0.57	0.24 (-0.19; 0.62)	0.11±0.55	0.741

Note: * – stopped smoking less than 5 years ago; † – narrowing ≥25%; AI – atherogenic index; AIP – atherogenic index of plasma; BMI – body mass index; GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; TC – total cholesterol; TG – triglycerides; TyG – triglyceride-glucose index; TP – true positive; SE – stress echocardiography; a the superscript indicates the number of the group against which the difference ($p < 0.05$), was observed.

our study the incidence obstructive CAD was 28%, and the frequency of revascularization – 9%.

A comparative randomized controlled trial of CCTA and SE efficacy in this clinical setting showed no differences in the incidence of major adverse cardiovascular events, ICA and PCI at 2-year follow-up, but more often initiated or intensified lipid-lowering therapy in patients in the CCTA group [12, 13]. This could be explained by the likelihood of the patient having obstructive CAD even with a negative stress test result, which, in addition, determines residual ischemic risk in patients after myocardial infarction or unstable angina [14]. The prognostic value of a negative SE result for detecting coronary stenoses ≥50% in our study was 80%; in similar studies including patients with established CAD, it ranged from 52 to 94% [1, 15]. This fact and the low frequency of obstructive CAD in this category of patients in general determine CCTA as a more suitable initial diagnostic modality for this category of patients.

However, for a number of patients, assessment of the functional significance of coronary stenoses and selection of

the artery associated with ischemia remain critical. Initiating the diagnostic workup with a SE in patients with a high probability of CAD and subsequent referral for ICA if the test is positive will prevent the excessive radiation exposure associated with prior CCTA and reduce the time spent for initial evaluation. The American Societies of Cardiology guidelines for the evaluation and diagnosis of chest pain identify age >65 years and a high clinical suspicion for CAD as decision-making points for functional imaging [7]. But patients with previously unverified CAD are often younger: in our study, only 25% of patients reached the age of 65 years; the age of patients in the Levsky JM et al. and Heitner JF et al. studies was 55 ± 10 years, and Kuznetsova K.V. et al. 62 ± 9 years [11, 12, 15]. Clinical suspicion of CAD for all patients in our study “equaled” the emergency physician’s decision to admit them to the PCI center after initial evaluation and the absence of a history of proven CAD.

We used true positive SE result, associated with higher severity of CAD, as the target outcome to find decision-making points in favor of SE as a starting test in these patients. Patients with TP SE had higher levels of non-HDL-C and AI compared with the others. Previously, Geltser BI et al. showed an increase in low-density lipoprotein cholesterol >3.5 mmol/l with an OR 2.1 (1.4–3.1) and AI ≥3.4 with an OR 2.0 (1.3–3.1) as predictors of obstructive CAD without adjusting for the location of stenosis in the coronary bed [16]. In smaller study by Heitner JF et al., only a tendency ($p = 0.08$) to a decrease in HDL-C, which is used to calculate non-HDL-C and AI, was observed in patients with CAD [15].

We identified and analyzed four profiles of serum lipid changes in patients with low- and intermediate-risk acute chest pain. Two profiles (phenogroup 1 and 2 in our study) were characterized by elevated non-high-density lipoprotein cholesterol and were associated with increased odds of TP SE. They were observed in 46 (36%) patients. These patients also had higher AIP and TyG, both associated with a higher incidence of multivessel CAD and higher SYNTAX CAD complexity in ACS patients with previously unverified CAD [17]. The likelihood of TP SE outcome in the united group was higher than in patients with lower levels of TC, non-LDL, and AI. This suggests that SE as a starting test in low- and intermediate-risk acute chest pain patients with previously unverified CAD is more preferable in patients with higher levels of more atherogenic serum lipid fractions, namely non-HDL-C levels >4.42 mmol/L. The following larger studies are needed to prove this concept.

Limitations

The study has a number of limitations. The low rate of positive SE characteristic for patients with previously unverified CAD limits the statistical power, so validation of the results on a larger sample is required, which was not performed in this study. The GS was based on the results of ICA and CCTA, which were assumed to be equivalent. However, in accordance with the large-scale VERDICT trial, where ICA was a reference method to assess the presence and severity of a luminal obstruction, the CCTA specificity in identifying coronary stenoses ≥50% was 0.72 (0.67–0.77), as determined by the proportion of FP CCTA results [18]. This may be the reason for GS calculated from CCTA data to be overestimated. The study findings are relevant to the screening of patients for SE and may be of limited applicability to other functional imaging modalities that differ in diagnostic performance [19].

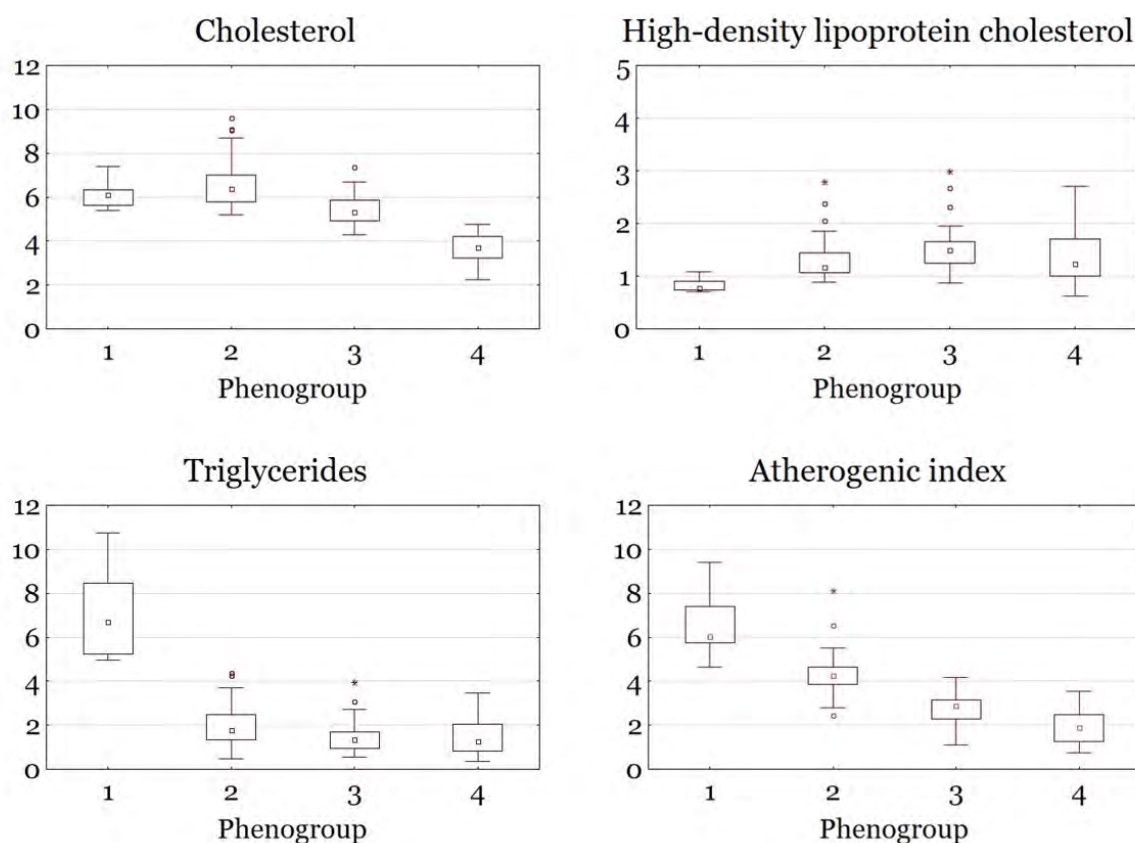


Fig. 2. Values of TC (mmol/l), HDL-C (mmol/l), TG (mmol/l), and AI in the phenogroups of patients allocated by clustering

Рис. 2. Значения ТГ, ХС, ХС ЛВП и ИА в группах пациентов, выделенных в результате кластеризации

Table 4. Characteristics of phenogroups resulting from clustering based on TG, TC, HDL-C, and AI levels**Таблица 4.** Характеристики групп пациентов, полученных в результате кластерного анализа на основании уровней ТГ, ХС, ХС ЛВП и ИА

Variable	Phenogroup 1 (n = 8)	Phenogroup 2 (n = 38)	Phenogroup 3 (n = 57)	Phenogroup 4 (n = 26)	p
Biochemical characteristics					
TC, mmol/l	6.1±0.6 ^{3,4}	6.4 (5.8; 7.0) ^{3,4}	5.4±0.7 ^{1,2,4}	3.8±0.6 ^{1,2,3}	<0.001
TG, mmol/l	7.1±2.1 ^{2,3,4}	2.0±1.0 ^{1,3,4}	1.3 (1.0; 1.7) ^{1,2}	1.3 (0.8; 2.1) ^{1,2}	<0.001
HDL-C, mmol/l	0.8±0.1 ^{2,3,4}	1.2 (1.1; 1.4) ^{1,3}	1.5 (1.2; 1.7) ^{1,2}	1.4±0.5 ¹	<0.001
Non-HDL-C, mmol/l	5.3±0.7 ^{3,4}	5.1 (4.7; 5.4) ^{3,4}	3.8 (3.6; 4.3) ^{1,2,4}	2.4±0.5 ^{1,2,3}	<0.001
AI	6.6±1.5 ^{2,3,4}	4.2 (3.9; 4.6) ^{1,3,4}	2.8±0.7 ^{1,2,4}	2.0±0.7 ^{1,2,3}	<0.001
AIP	0.92±0.15 ^{2,3,4}	0.18 (0.07; 0.35) ^{1,3}	-0.06±0.25 ^{1,2}	-0.02±0.33 ¹	<0.001
TyG	1.68±0.38 ^{2,3,4}	0.36±0.56 ^{1,4}	0.13±0.46 ¹	0.00±0.51 ^{1,2}	<0.001
Statin use, n (%)	1 (13%)	1 (3%) ⁴	0 ⁴	8 (31%) ^{2,3}	<0.001
Baseline characteristics					
Age, years	47±7	56±11	56 (47; 66) ¹	57±12	0.149
Male, n (%)	7 (88%)	28 (74%)	34 (60%)	14 (54%)	0.164
BMI, kg/m ²	30.1±2.6	27.9±3.5	27.7±4.6	29.2±4.5	0.252
Dyslipidaemia, n (%)	8 (100%)	38 (100%) ⁴	49 (86%) ⁴	13 (50%) ^{2,3}	<0.001
Current and former* smokers, n (%)	6 (75%)	21 (55%)	29 (51%)	15 (58%)	0.623
Diabetes mellitus, n (%)	1 (13%)	3 (8%)	3 (5%)	5 (19%)	0.228
Hypertension, n (%)	7 (88%)	32 (84%)	50 (88%)	23 (88%)	0.338
Carotid atherosclerosis†, n (%)	4 (50%)	10 (26%)	12 (21%)	6 (23%)	0.287
Stress echocardiography					
True positive	1 (13%)	6 (16%) ³	2 (4%) ²	0	0.049
Coronary atherosclerosis					
Coronary angiography, n (%)	8 (100%)	33 (87%)	52 (91%)	20 (77%)	–
Obstructive CAD, n (%)	2 (25%)	12 (36%)	12 (23%)	6 (30%)	0.609
≥70% stenosis, n (%)	2 (25%)	8 (24%)	4 (8%)	2 (9%)	0.029
GS	7.8 (1.5; 20.0)	9.0 (1.0; 18.0) ³	2.8 (0; 6.0) ²	2.8 (0; 11.3)	0.041

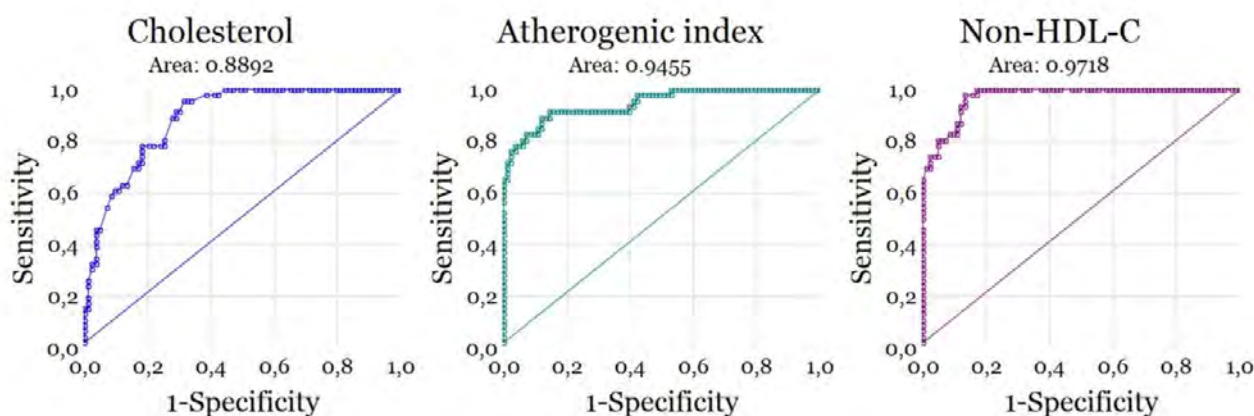
Note: * – stopped smoking less than 5 years ago; † – narrowing ≥25%; AI – atherogenic index; AIP – atherogenic index of plasma; BMI – body mass index; CAD – coronary artery disease; GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events; GS – Gensini score; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; TC – total cholesterol; TG – triglycerides; TyG – triglyceride-glucose index; TP – true positive; SE – stress echocardiography; a superscript indicates the number of the group with significant differences, $p < 0.05$.

Table 5. Evaluation of the predictive performance of univariate logistic regression models for classifying patients into the combined phenogroup 1+2

Таблица 5. Показатели прогностического качества моделей однофакторной логистической регрессии для отнесения пациентов к объединенной феногруппе 1+2

№	Model	Ac	Se	Sp	AUC	p
1	Total cholesterol > 5.61 mmol/l	0.78	0.82	0.78	0.89	<0.001
2	Atherogenic index > 3.43	0.88	0.88	0.87	0.95	<0.001
3	Non-HDL-C > 4.42 mmol/l	0.89	0.91	0.88	0.97	<0.001

Note: Ac – accuracy; AUC – area under curve; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; Se – sensitivity; Sp – specificity.


Fig. 3: ROC curves of the diagnostic accuracy of TC, AI, and non-HDL-C to determine phenogroup 1+2 membership

Note: HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol.

Рис. 3. ROC-кривые моделей, предсказывающих принадлежность к феногруппе 1+2 по ОХ, ХС не ЛПВП и ИА

Примечание: HDL-C – холестерол липопротеинов высокой плотности.

Conclusion

The prevalence of true positive SE among low to intermediate-risk acute chest pain patients with previously unverified CAD is 8%. Patients with true positive SE have a higher severity of CAD as assessed by the Gensini score and higher serum non-HDL-C, and AI. Non-HDL-C > 4.42 mmol/l may be considered in this cohort as a criterion for using SE as a starting test.

References

- Durand E., Bauer F., Mansencal N., Azarine A., Diebold B., Hagege A. et al. Head-to-head comparison of the diagnostic performance of coronary computed tomography angiography and dobutamine-stress echocardiography in the evaluation of acute chest pain with normal ECG findings and negative troponin tests: A prospective multicenter study. *Int. J. Cardiol.* 2017;241:463–469. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.129>.
- Hsia R.Y., Hale Z., Tabas J.A. A national study of the prevalence of life-threatening diagnoses in patients with chest pain. *JAMA Intern. Med.* 2016;176(7):1029–1032. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.2498>.
- Alekyan B.G., Boytsov S.A., Manoshkina E.M., Ganyukov V.I. Myocardial revascularization in Russian Federation for acute coronary syndrome in 2016–2020. *Kardiologia.* 2021;61(12):4–15. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.12.n1879>.
- de Knecht M.C., Linde J.J., Fuchs A., Pham M.H.C., Jensen A.K., Nordestgaard B.G. et al. Relationship between patient presentation and morphology of coronary atherosclerosis by quantitative multidetector computed tomography. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2019;20(11):1221–1230. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez146>.
- Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J., Barbato E., Berry C., Chieffo A. et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2023;44(38):3720–3826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>.
- Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateischikov D.A., Panchenko E.P.,

Shakhnovich R.M., Yavelov I.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4449. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>.

- Gulati M., Levy P.D., Mukherjee D., Amsterdam E., Bhatt D.L., Birtcher K.K. et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021;144(22):e368–e454. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001030>.
- Oikonomou E.K., Van Dijk D., Parise H., Suchard M.A., de Lemos J., Antoniadou C. et al. A phenomapping-derived tool to personalize the selection of anatomical vs. functional testing in evaluating chest pain (ASSIST). *Eur. Heart J.* 2021;42(26):2536–2548. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab223>.
- Pellikka P.A., Arruda-Olson A., Chaudhry F.A., Chen M.H., Marshall J.E., Porter T.R. et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2020;33(1):1–41.e8. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.07.001>.
- Rampidis G.P., Benetos G., Benz D.C., Giannopoulos A.A., Buechel R.R. A guide for Gensini Score calculation. *Atherosclerosis.* 2019;287:181–183. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.012>.
- Kuznetsova K.V., Bikbaeva G.R., Sukhinina E.M., Taumova G.Kh., Benyan A.S., Duplyakov D.V. et al. Computed tomography angiography or invasive coronary angiography in patients with low to intermediate risk acute coronary syndrome – a single-center study. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(1S):5702. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5702>.
- Levsky J.M., Haramati L.B., Spevack D.M., Menegus M.A., Chen T., Mizrahi S. et al. Coronary computed tomography angiography versus stress echocardiography in acute chest pain: a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2018;11(9):1288–1297. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.03.024>.
- Alekhin M.N., Ivanov S.I., Radova N.F. Indicators of global myocardial work of the left ventricle during exercise stress echocardiography in the

- diagnosis of stable coronary heart disease. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(3):75–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-75-85>.
14. Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J., de Bruyne B., Cristea E., Mintz G.S. et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(3):226–235. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002358>.
 15. Heitner J.F., Klem I., Rasheed D., Chandra A., Kim H.W., Van Assche L.M. et al. Stress cardiac MR imaging compared with stress echocardiography in the early evaluation of patients who present to the emergency department with intermediate-risk chest pain. *Radiology*. 2014;271(1):56–64. <https://doi.org/10.1148/radiol.13130557>.
 16. Geltser B.I., Tsivanyuk M.M., Shakhgeldyan K.I., Emtseva E.D., Vishnevskiy A.A. Cardiometabolic risk factors in predicting obstructive coronary artery disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4494. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4494>.
 17. Özen Y., Bilal Özbay M., Yakut I., Kanak Y., Abdelmottelaeb W., Nriagu B.N. et al. Atherogenic index of plasma and triglyceride-glucose index to predict more advanced coronary artery diseases in patients with the first diagnosis of acute coronary syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2023;27(9):3993–4005. <https://doi.org/10.26355/eurrev.202305.32305>.
 18. Linde J.J., Kelbæk H., Hansen T.F., Sigvardsen P.E., Torp-Pedersen C., Bech J. et al. Coronary CT angiography in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75(5):453–463. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.012>.
 19. Knuuti J., Ballo H., Juarez-Orozco L.E., Saraste A., Kolh P., Rutjes A.W.S. et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur. Heart J.* 2018;39(35):3322–3330. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy267>.

Information on author contributions

Ryabov V.V. proposed study concept. Abramenko E.E., Ryabova T.R., and Yolgin I.I. collected and analyzed the data, including the selection of patients, stress echocardiography, database maintenance, and statistical processing of the results. Abramenko E.E. wrote the initial version of the manuscript, Ryabova T.R., Yolgin I.I., and Ryabov V.V. contributed to its finalization. All authors gave final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work.

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

Information about the authors

Elena E. Abramenko, Junior Research Scientist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: eeae@cardio-tomsk.ru; <https://doi.org/0000-0003-3763-945X>.

Tamara R. Ryabova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Functional Diagnostics and Ultrasound, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: rtr@cardio-tomsk.ru; <https://doi.org/0000-0001-8573-5695>.

Ivan I. Yolgin, Doctor, Department of Cardiology No. 1; Junior Research Scientist, Laboratory of Infarction-Associated Shock, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: iyo@cardio-tomsk.ru; <https://doi.org/0009-0006-6793-9831>.

Vyacheslav V. Ryabov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia; Head of the Department of Cardiology, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru; <https://doi.org/0000-0002-4358-7329>.

Received 24.04.2025;
review received 21.07.2025;
accepted for publication 27.08.2025

Информация о вкладе авторов

Рябов В.В. предложил концепцию исследования; Абраменко Е.Е., Рябова Т.Р. и Ёлгин И.И. собрали и проанализировали данные, включая формирование выборки пациентов, проведение стресс-эхокардиографии, ведение базы данных, статистическую обработку результатов; Абраменко Е.Е. написала исходный вариант рукописи, Рябова Т.Р., Ёлгин И.И. и Рябов В.В. внесли вклад в его доработку. Все авторы дали согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Абраменко Елена Евгеньевна, младший научный сотрудник отделения неотложной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: eeae@cardio-tomsk.ru; <https://doi.org/0000-0003-3763-945X>.

Рябова Тамара Ростиславовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории ультразвуковых и функциональных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: rtr@cardio-tomsk.ru; <https://doi.org/0000-0001-8573-5695>.

Ёлгин Иван Игоревич, врач функциональной диагностики кардиологического отделения №1, младший научный сотрудник лаборатории инфаркт-ассоциированного шока, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: iyo@cardio-tomsk.ru; <https://doi.org/0009-0006-6793-9831>.

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заместитель директора по научной и лечебной работе, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия; заведующий кафедрой кардиологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru; <https://doi.org/0000-0002-4358-7329>.

Поступила 24.04.2025;
рецензия получена 21.07.2025;
принята к публикации 27.08.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-114-122>
УДК 616.126.52-089.87:616.12-008.46-053.2:612.171.1

Непосредственная и отдаленная эхокардиографическая оценка структур сердца у детей с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией после трансаортальной расширенной септальной миоэктомии

Кожанов Р.С.¹, Егунов О.А.¹, Трошкинев Н.М.¹, Соколов А.А.¹,
Кривошеков Е.В.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 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 236035, Российская Федерация, Калининград, А/я 5371

Аннотация

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – это генетически детерминированное заболевание миокарда с характерным неуклонным прогрессированием. Манифестация данной патологии в детском возрасте связана с высоким риском внезапной сердечной смерти и развитием симптомов сердечной недостаточности (СН). «Золотым стандартом» лечения данной патологии на сегодняшний день признана трансаортальная расширенная септальная миоэктомия (ТРСМЭ). Однако данные о результатах такого вмешательства у детей с обструктивной ГКМП весьма немногочисленны, что не позволяет в полной мере оценить его эффективность.

Цель исследования: оценить структурные и систоло-диастолические изменения характеристик левых камер сердца у детей с обструктивной ГКМП после ТРСМЭ в раннем и отдаленном периоде наблюдения по данным эхокардиографии (ЭхоКГ).

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ данных детей с ГКМП после успешно выполненной ТРСМЭ в кардиохирургическом отделении № 2 НИИ кардиологии Томского НИМЦ с 2010 по 2024 гг. Оценивались непосредственные и отдаленные ЭхоКГ показатели структур сердца.

Результаты. Средний возраст пациентов составил $5,51 \pm 2,2$ года. У 46 (92%) пациентов отмечались симптомы СН. Бивентрикулярная миоэктомия выполнялась в 16 (32%) случаях. В дооперационном периоде отмечались значимый градиент в выходном отделе левого желудочка (ВОЛЖ) $75,0 [57,0; 127,0]$ мм рт. ст., митральная недостаточность разной степени и систолическое движение передней створки митрального клапана (SAM-синдром) у всех пациентов. После успешно выполненной ТРСМЭ регистрировалось значимое уменьшение показателей динамической обструкции ВОЛЖ, структурно-анатомических характеристик, систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). Наблюдение в отдаленном периоде показало снижение медианы z-индекса толщины задней стенки ЛЖ с $2,6 [0,9; 5,2]$ до $2,0 [1,1; 3,12]$, индекса массы миокарда ЛЖ с $167,6 [55,1; 370,37]$ до $148,66 [34,25; 3259,1]$ г/м², индекса TEI с $0,95 [0,3; 1,64]$ до $0,65 [0,34; 1,15]$, $p = 0,04; 0,012$ и $0,024$ соответственно. Также статистически значимо изменился z-индекс конечно-диастолического объема ЛЖ: с $-3,8 [-2,42; 5,99]$ до $-0,07 [-1,99; 5,6]$, $p = 0,034$. Остальные показатели оставались в пределах референсных значений.

Заключение. ТРСМЭ – это эффективная процедура для снижения градиента в ВОЛЖ, устранения SAM-синдрома и уменьшения митральной регургитации оперативного вмешательства у детей с обструктивной ГКМП, как в раннем, так и отдаленном периодах наблюдения. Эти результаты подтверждены данными ЭхоКГ, как «золотого стандарта» диагностики. Кроме того, отмечается значимое уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка, z-индекса толщины задней стенки левого желудочка и индекса объема левого предсердия, что косвенно может говорить об обратном ремоделировании камер после успешно выполненной ТРСМЭ у детей. Статистически значимое снижение z-индекса гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатии после ТРСМЭ свидетельствует о возможности использования данных показателей для количественной оценки эффективности оперативного вмешательства.

Ключевые слова:

гипертрофическая кардиомиопатия; дети; обструкция выходного отдела левого желудочка; трансаортальная расширенная септальная миоэктомия; эхокардиография.

Кожанов Роман Сергеевич, e-mail: romankozhanoff@yandex.ru.

Финансирование:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 233 от 09.11.2022 г.). У родителей пациентов, включенных в исследование, было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.
Для цитирования:	Кожанов Р.С., Егунов О.А., Трошкинев Н.М., Соколов А.А., Кривошеков Е.В. Непосредственная и отдаленная эхокардиографическая оценка структур сердца у детей с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией после трансаортальной расширенной септальной миоектомии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):114–122. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-114-122

Immediate and long-term echocardiographic evaluation of cardiac structures in children with obstructive hypertrophic cardiomyopathy after transaortic extended septal

Roman S. Kozhanov¹, Oleg A. Egunov¹, Nikita M. Troshkinev¹,
Alexander A. Sokolov¹, Evgeny V. Krivoshchekov²

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 Federal Center for High Medical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation, P.O. Box 5371, Kaliningrad, 236035, Russian Federation

Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetically determined myocardial disease with a characteristic relentless progression. The manifestation of this pathology in childhood is associated with a high risk of sudden cardiac death and the development of heart failure (HF) symptoms. Transaortic extended septal myectomy (TAESM) is currently recognized as the “gold standard” for the treatment of this pathology. However, data on the outcomes of such interventions in children with obstructive HCM are very limited, which does not allow for a complete assessment of its effectiveness.

Aim: To evaluate structural and systolic-diastolic changes in the characteristics of the left heart chambers in children with obstructive HCM after TAESM in the early and long-term follow-up periods, based on echocardiography (EchoCG) data.

Material and Methods. A retrospective analysis was conducted of data from children with HCM after successful TAESM in the cardiac surgery department No. 2 of the Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, from 2010 to 2024. Immediate and long-term EchoCG indicators of heart structures were evaluated.

Results. The average age of patients was 5.51 ± 2.2 years. 46 (92%) patients had symptoms of HF. Biventricular myectomy was performed in 16 (32%) cases. In the preoperative period, there was a significant gradient in the left ventricular outflow tract (LVOT) of 75.0 [57.0; 127.0] mm Hg, mitral regurgitation of varying degrees, and systolic anterior motion of the mitral valve (SAM syndrome) in all patients. After successful TAESM, a significant decrease in dynamic LVOT obstruction, structural and anatomical characteristics, and systolic and diastolic function of the left ventricle (LV) was recorded. Follow-up in the long-term period showed a decrease in the median z-score of the left ventricular posterior wall thickness from 2.6 [0.9; 5.2] to 2.0 [1.1; 3.12], the left ventricular mass index from 167.6 [55.1; 370.37] to 148.66 [34.25; 3259.1] g/m², the TEI index from 0.95 [0.3; 1.64] to 0.65 [0.34; 1.15], $p = 0.04$; 0.012 and 0.024, respectively. The z-score of the left ventricular end-diastolic volume (EDV) also changed statistically significantly from $-3.8 [-2.42; 5.99]$ to $-0.07 [-1.99; 5.6]$, $p = 0.034$. The remaining indicators remained within the reference values.

Conclusion: TAESM is an effective procedure for reducing the gradient in the LVOT, eliminating SAM syndrome, and reducing mitral regurgitation in children with obstructive HCM, both in the early and long-term follow-up periods. These results are confirmed by EchoCG data, the “gold standard” of diagnosis. In addition, there is a significant decrease in left ventricular myocardial mass, the z-score of the LV posterior wall thickness, and the left atrial volume index, which may indirectly indicate reverse remodeling of the chambers after successful TAESM in children. A statistically significant decrease in the z-score of hypertrophic and restrictive cardiomyopathy after TAESM indicates the possibility of using these indicators to quantitatively assess the effectiveness of surgical intervention.

Keywords:	hypertrophic cardiomyopathy; children; left ventricular outflow tract obstruction; transaortic extended septal myectomy; echocardiography.
Funding:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Compliance with ethical principles:	the study was approved by the local ethics committee of the Research Institute of Cardiology of Tomsk National Research Medical Center (protocol No. 233 dated 09.11.2022). Written informed consent to participate in the study was obtained from the parents of the patients included in the study.
For citation:	Kozhanov R.S., Egunov O.A., Troshkinev N.M., Sokolov A.A., Krivoshechekov E.V. Immediate and long-term echocardiographic evaluation of cardiac structures in children with obstructive hypertrophic cardiomyopathy after transaortic extended septal. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):114–122. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-114-122

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – это аутосомно-доминантное наследственное заболевание миокарда, которое характеризуется выраженной генетической, анатомической и клинической неоднородностью [1, 2]. Частота встречаемости в популяции составляет 1 : 200 [3].

Ежегодная летальность у детей с клиническими проявлениями ГКМП достигает 6% [4].

Динамическая обструкция оттока из выходного отдела левого желудочка (ВОЛЖ) – это ключевой фактор, вызывающий симптомы сердечной недостаточности (СН) у пациентов с ГКМП [3]. Утолщенная межжелудочковая перегородка (МЖП) и систолическое движение передней створки митрального клапана (SAM-синдром) приводят к снижению прямого выброса в аорту, вторичной митральной регургитации (МР), усугублению гипертрофии, диастолической дисфункции ЛЖ, вторичной ишемии миокарда и дилатации левого предсердия [5].

Достаточно часто, но не всегда, медикаментозное лечение, направленное на снижение сократительной способности, улучшение диастолического наполнения и замедление частоты сердечных сокращений, может быть эффективным в уменьшении основных симптомов СН. В 30% случаев пациентам с обструктивной ГКМП показано устранение динамического градиента вследствие резистентности к медикаментозной терапии [1].

На сегодняшний день «золотым стандартом» лечения данной патологии является трансаортальная расширенная септальная миозектомия (ТРСМЭ). К сожалению, данные о непосредственных и отдаленных результатах хирургического лечения у детей с обструктивной ГКМП немногочисленны [6, 7].

Цель исследования: оценить структурные и систоло-диастолические изменения характеристик левых камер сердца у детей с обструктивной ГКМП после ТРСМЭ в раннем и отдаленном периодах наблюдения.

Материал и методы

Было выполнено ретроспективное исследование базы данных пациентов после ТРСМЭ, выполненной в кардиохирургическом отделении № 2 НИИ кардиологии Томского НИМЦ с 2010 по 2023 гг.

В исследование включены пациенты в возрасте до 18 лет после проведенной ТРСМЭ. Из наблюдения исключались пациенты с обструкцией ВОЛЖ в виде диффузного подклапанного стеноза, с сочетанными гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца и системными заболеваниями.

Родители пациентов, включенных в исследование, подписывали согласие на участие в исследовании.

Все исследования выполнялись в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографистов (ASE).

Диагноз обструктивной формы ГКМП подтверждался с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) при наличии пикового градиента в ВОЛЖ более 30 мм рт. ст. Бивентрикулярная обструкция устанавливалась при градиенте в выходном отделе правого желудочка (ВОПЖ) более 40 мм рт. ст. и сочеталась с обструкцией в ВОЛЖ.

Основными ЭхоКГ характеристиками обструктивной ГКМП являлись выраженная гипертрофия МЖП, SAM-синдром, градиент в ВОЛЖ и МР. Для неиндексированных значений использовалась шкала z-score.

Показаниями для оперативного лечения являлись: пиковый градиент в ВОЛЖ в покое и / или при нагрузке более 50 мм рт. ст. в сочетании с выраженными симптомами СН; пиковый градиент в ВОЛЖ более 75 мм рт. ст. в покое, при полном отсутствии симптомов или с их незначительными проявлениями.

Фенотипы ЛЖ определяли по методикам, представленным ранее [8]. Основной принцип методики выделения фенотипов заключался в определении выраженности отклонения ключевых показателей от нормы (Z-индекс). Показатель вычисляли по формуле:

$$Z = (\chi - \mu) / \sigma,$$

где χ – актуальное измерение, μ – ожидаемое измерение (средне-популяционное), σ – среднее квадратичное отклонение.

Показатель может быть определен по многочисленным online калькуляторам [9].

По эмпирически выведенным формулам вычисляли Z-индекс для каждого фенотипа ЛЖ:

$$Z_{РКМП} = ((\text{объем ЛП} / z_{КДО ЛЖ}) - 0,4) / 0,11,$$

$$Z_{ГКМП} = z_{МЖП} \times (МЖП / z_{СЛЖ}) \times z_{ММЛЖ} \times 0,45,$$

где $Z_{РКМП}$ – z-индекс рестриктивной кардиомиопатии, объем ЛП – объем левого предсердия, $z_{КДО ЛЖ}$ – z-индекс конечно-диастолического объема левого желудочка, $Z_{ГКМП}$ – z-индекс гипертрофической кардиомиопатии, $z_{МЖП}$ – z-индекс межжелудочковой перегородки, МЖП – межжелудочковая перегородка, $z_{СЛЖ}$ – задняя стенка левого желудочка, z-индекс массы миокарда левого желудочка.

Дополнительно определяли:

- фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, %;
- индекс TEI – миокардиальный индекс, который рассчитывался как отношение продолжительности сум-

мы изоволюмических интервалов сердечного цикла к продолжительности периода изгнания;

- объемная скорость наполнения (ОСН) ЛЖ ($УО / д / ММЛЖ$, где $УО$ – ударный объем ЛЖ, мл; $д$ – продолжительность диастолы, с; $ММЛЖ$ – масса миокарда левого желудочка, г);

С помощью тканевой доплерографии с оценкой движения фиброзного кольца митрального клапана оценивались:

Е/А – соотношение скоростей наполнения левого желудочка;

Е – скорость кровотока через митральный клапан в фазу быстрого наполнения, см/с;

А – скорость кровотока через митральный клапан в фазу систолы предсердия, см/с;

- ДН – давление наполнения ЛЖ, рассчитывался как отношение пик раннего кровотока в диастолу на митральном клапане (Е) к скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (е), мм рт. ст.

- z-индекс толщины МЖП (более 2 z-score, указывало на ГМКП);

- z-индекс толщины ЗСЛЖ;

- отношение толщины МЖП к ЗСЛЖ;

- систолический индекс;

- индекс объема ЛП;

- индекс массы миокарда левого желудочка (иММ-ЛЖ);

- z-индекс конечно-диастолического объема левого желудочка.

ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковых системах фирмы Philips iE-33 и Epiq 7. Все исследования проводились двумя специалистами, межоператорская ошибка составляла 5%.

Техника ТРСМЭ и миоэктомии из ВОПЖ при бивентрикулярной обструкции была описана ранее [10].

Средний срок отдаленного наблюдения составил $4,2 \pm 4,1$ года ($n = 46$). Оценивались соответствующие показатели ЭхоКГ, взятые в дооперационном периоде.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен при помощи пакета программ SPSS 23.0 (IBM SPSS STATISTICS, США). Возраст, индекс массы тела (ИМТ) и срок наблюдения пациентов представлены средними значениями и стандартными отклонениями, $M \pm SD$, остальные количественные показатели – медианой и межквартильным промежутком, $Me [Q1; Q3]$. Категориальные показатели описаны абсолютными и относительными частотами, n (%). Сравнение зависимых выборок количественных показателей осуществлялось при помощи критерия Уилкоксона. Для сравнения категориальных показателей до и после операции использовался признак Мак-Немара. Критический уровень статистической значимости составлял 0,05.

Результаты

Непосредственные результаты

В ретроспективное исследование были включены 50 пациентов с диагнозом «обструктивная ГМКП», которым выполнялась ТРСМЭ. Бивентрикулярная миоэктомия проводилась в 16 (32%) случаях. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Общеклинические характеристики пациентов

Table 1. General clinical characteristics of patients

Показатели	Описательные статистики, $n = 50$
Пол, мужской / женский	31 (62%) / 19 (38%)
ИМТ, кг/м ²	$12,1 \pm 3,4$
Возраст, лет	$5,51 \pm 2,2$
Бессимптомные	4 (8%)
Наличие симптомов	46 (92%)
Семейный анамнез ГМКП	15 (30%)
ФК СН II-III степени	47 (94%)
Медикаментозная терапия	45 (90%)

Примечание. ГМКП – гипертрофическая кардиомиопатия, ИМТ – индекс массы тела, СН – сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс.

Большинство пациентов имели базальный тип обструкции ВОЛЖ – 29 (58,0%).

При бивентрикулярной обструкции определялся гемодинамически значимый градиент в ВОПЖ. SAM-синдром как один из характерных признаков ГМКП обнаруживался у всех пациентов в предоперационном периоде (табл. 2).

Таблица 2. Предоперационные показатели регургитации митрального клапана, градиентов в выходных отделах левого и правого желудочков и характеристик типов обструкции

Table 2. Preoperative parameters of MV regurgitation, gradients in the LVOT and RVOT, and characteristics of obstruction types

Показатели	Значение
Функция митрального клапана	
Регургитация 1-й ст.	13 (26%)
Регургитация 2-й ст.	25 (50%)
Регургитация 3-й ст.	12 (24%)
Пиковый градиент в ВОЛЖ, мм рт. ст.	75,0 [57,0; 127,0]
Средний градиент в ВОЛЖ, мм рт. ст.	34,0 [29,0; 66]
Пиковый градиент в ВОПЖ, мм рт. ст.	47 [35,0; 72,0]
Типы обструкции ВОЛЖ	
Базальная, n (%)	29 (58,0%)
Среднежелудочковая, n (%)	20 (40%)
Апикальная, n (%)	1 (2,0%)

Основным показателем эффективности хирургического лечения являлось устранение обструкции в ВОЛЖ, характеризующееся значимым снижением пикового градиента – с 75,0 [57,0; 127,0] до 14,5 [3,0; 32,0] мм рт. ст., $p < 0,001$; среднего с 34,0 [29,0; 66] до 11,5 [4,0; 22,0] мм рт. ст., $p < 0,001$ в послеоперационном периоде (рис. 1).

Наряду с обструкцией ВОЛЖ патогенетическим аспектом ГМКП является SAM-синдром, который отсутствовал у 100% пациентов ($p < 0,001$) после хирургического лечения.

Еще одним показателем, отражающим динамическую обструкцию ВОЛЖ, является регургитация митрального клапана. На момент выписки из стационара 48% пациентов не имели МР, количество пациентов с регургитацией 2-й степени статистически значимо уменьшилось, $p = 0,027$; не было пациентов с регургитацией митрального клапана 3-й степени; средняя степень МР уменьшилась с 1,98 до 0,67 по сравнению с дооперационным периодом, $p < 0,001$ (рис. 2).

По данным послеоперационной ЭхоКГ, фиксировалось значимое уменьшение медианы z-индекса толщины МЖП с 13,3 [2,21; 32,68] до 7,37 [1,0; 35,6], $p = 0,034$.

Со стороны ЛЖ, наряду с уменьшением толщины

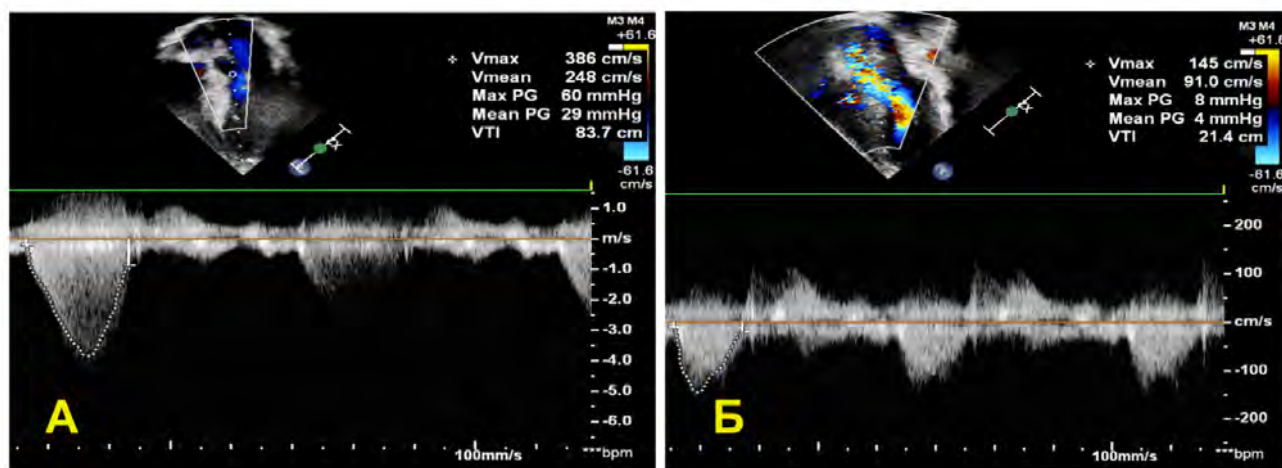


Рис. 1. Эхокардиографическая оценка до- и послеоперационного градиента в выходном отделе левого желудочка

Fig. 1. Echocardiographic assessment of pre- and postoperative LVOT gradient

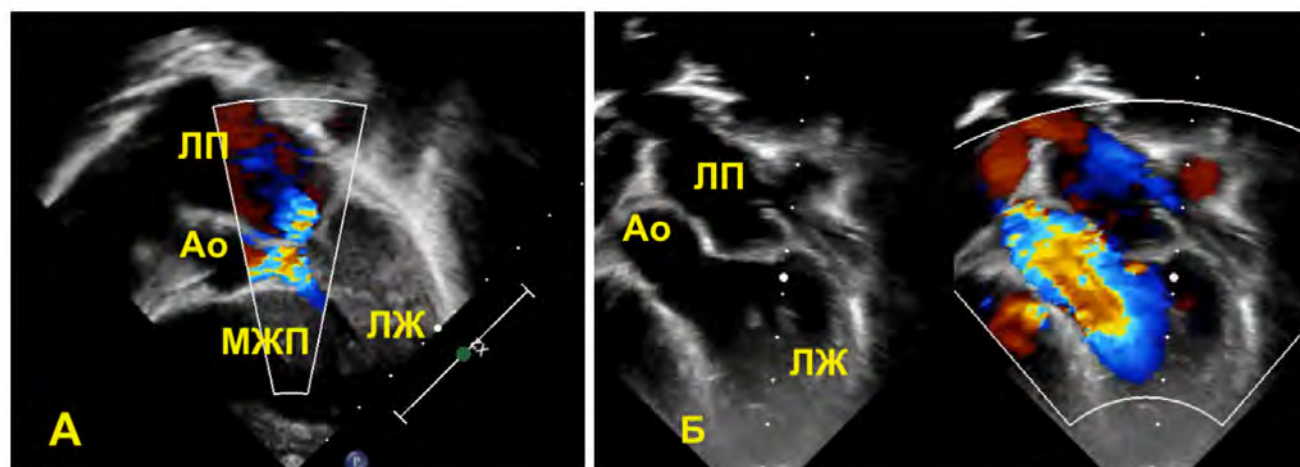


Рис. 2. Эхокардиографическая оценка митральной регургитации до и после операции. Ao – аорта, ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка

Fig. 2. Echocardiographic assessment of mitral regurgitation before and after surgery. Ao – aorta, LA – left atrium, LV – left ventricle, IVS – interventricular septum



Рис. 3. Эхокардиографическая оценка динамики конечно-диастолического объема левого желудочка и фракции выброса до и после операции

Fig. 3. Echocardiographic assessment of the dynamics of left ventricular end-diastolic volume and ejection fraction before and after surgery

МЖП, снижалась медиана иММЛЖ с 180,87 [60,9; 430,54] г/м² до 167,6 [55,1; 370,37] г/м², $p = 0,046$.

Кроме того, отмечалось значимое снижение Z-индекса ГКМП с 16,55 [9,8; 130,69] до 6,39 [30,89; 42,64] ($p < 0,001$) и Z-индекса РКМП с 5,88 [-0,89; 21,59] до 2,97 [-1,69; 14,2] ($p = 0,02$) в послеоперационном периоде.

Также в до- и послеоперационном периодах статистически значимо изменялись ФВ ЛЖ с 81,0 [59; 90] до 74,0 [50,0; 89,0] % и индекс ТЕI с 0,58 [0,25; 1,97] до 0,95 [0,3; 1,64] ($p < 0,001$ и $p = 0,006$ соответственно), оставаясь однако в пределах нормальных значений (рис. 3).

В раннем послеоперационном периоде отмечалось

значимое снижение медианы индекса объема ЛП с 3,23 [1,51; 10,37] до 0,97 [1,45; 6,38] мл/м², $p = 0,001$.

Объемная скорость наполнения ЛЖ у детей была статистически значимо больше после ТРСМЭ, чем до оперативного вмешательства, $p = 0,03$.

Остальные ЭхоКГ показатели не имели статистически значимых различий до и после операции.

Отдаленные результаты были получены у 46 пациентов. Средний срок отдаленного наблюдения составил 4,2 ± 4,1 года.

Анализ основных ЭхоКГ показателей представлен в таблице 4.

Таблица 3. До- и послеоперационные эхокардиографические показатели пациентов

Table 3. Pre- and postoperative echocardiographic parameters of patients

Показатели	До операции	После операции	p
Структурно-анатомические характеристики			
z-индекс МЖП	13,3 [2,21; 32,68]	7,37 [1,0; 35,6]	0,034
z-индекс ЗСЛЖ	4,1 [0,9; 6,3]	2,6 [0,9; 5,2]	0,172
МЖП / ЗСЛЖ	2,14 [1,3; 3,3]	1,46 [1,1; 2,2]	0,072
иММЛЖ, г/м ²	180,87 [60,9; 430,54]	167,6 [55,1; 370,37]	0,046
Z-индекс ГКМП	16,55 [9,8; 130,69]	6,39 [30,89; 42,64]	0,001
Z-индекс РКМП	5,88 [-0,89; 21,59]	2,97 [-1,69; 14,2]	0,002
Систолическая функция			
ФВ ЛЖ, %	81,0 [59; 90]	74,0 [50,0; 89,0]	0,001
Пиковый градиент ВОЛЖ	75,0 [57,0; 127,0]	14,5 [3,0; 32,0]	0,001
Средний градиент ВОЛЖ	34,0 [29,0; 66]	11,5 [4,0; 22,0]	0,001
Индекс ТЕI	0,58 [0,25; 1,97]	0,95 [0,3; 1,64]	0,006
СИ л/мин/м ²	2,58 [1,42; 6,64]	2,6 [1,83; 4,00]	0,68
Диастолическая функция			
ДН ЛЖ, мм рт. ст.	18,83 [5,57; 43,34]	15,16 [4,87; 25,35]	0,323
ОСН ЛЖ, мл/с/г	40,47 [3,35; 132,28]	59,65 [22,73; 164,1]	0,03
Е/А поток	1,39 [0,32; 9,36]	1,27 [0,6; 2,16]	0,15
z-индекс КДО ЛЖ	-0,62 [-2,79; 7,89]	-3,8 [-2,42; 5,99]	0,084
Индекс объема ЛП	3,23 [1,51; 10,37]	0,97 [1,45; 6,38]	0,001

Примечание: ОСН – объемная скорость наполнения.

Таблица 4. Отдаленные эхокардиографические показатели пациентов

Table 4. Long-term echocardiographic parameters of patients

Показатели	После операции	Отдаленные результаты	p
Структурно-анатомические характеристики			
z-индекс МЖП	7,37 [1,0; 35,6]	9,29 [6,01; 20,69]	0,643
z-индекс ЗСЛЖ	2,6 [0,9; 5,2]	2,0 [1,1; 3,12]	0,04
МЖП / ЗСЛЖ	1,46 [1,1; 2,2]	1,33 [1,0; 1,9]	0,838
иММЛЖ, г/м ²	167,6 [55,1; 370,37]	148,66 [34,25; 3259,1]	0,012
ZГКМП	6,39 [30,89; 42,64]	3,23 [-4,09; 84,79]	0,684
ZРКМП	2,97 [-1,69; 14,2]	1,88 [0,16; 10,39]	0,175
Индекс объема ЛП	0,97 [1,45; 6,38]	1,36 [0,5; 6,19]	0,623
Систолическая функция			
ФВ ЛЖ, %	74,0 [50,0; 89,0]	75,5 [50,0; 87,0]	0,876
Пиковый градиент ВОЛЖ	14,5 [3,0; 32,0]	11,0 [5,0; 29,0]	0,705
Средний градиент ВОЛЖ	11,5 [4,0; 22,0]	5,5 [2,0; 13,0]	0,649
Индекс ТЕI	0,95 [0,3; 1,64]	0,65 [0,34; 1,15]	0,024
СИ л/мин/м ²	2,6 [1,83; 4,00]	2,84 [1,53; 5,97]	0,525
Диастолическая функция			
ДН ЛЖ, мм рт. ст.	15,16 [4,87; 25,35]	12,66 [7,71; 26,32]	0,358
ОСН ЛЖ, мл/с/г	59,65 [22,73; 164,1]	56,82 [17,49; 298,0]	0,268
Е/А поток	1,27 [0,6; 2,16]	1,43 [0,63; 3,12]	0,442
z-индекс КДО ЛЖ	-3,8 [-2,42; 5,99]	-0,07 [-1,99; 5,6]	0,034
Индекс объема ЛП	0,97 [1,45; 6,38]	1,36 [-0,5; 6,19]	0,624

Отдаленные результаты

В отдаленном периоде произошло статистически значимое снижение медианы z-индекса толщины ЗСЛЖ с 2,6 [0,9; 5,2] до 2,0 [1,1; 3,12] ($p = 0,04$), индекса ММЛЖ с 167,6 [55,1; 370,37] до 148,66 [34,25; 3259,1] г/м² ($p = 0,012$), индекса ТЕI с 0,95 [0,3; 1,64] до 0,65 [0,34; 1,15] ($p = 0,024$). Также статистически значимо увеличился z-индекс КДО ЛЖ с -3,8 [-2,42; 5,99] до -0,07 [-1,99; 5,6] ($p = 0,034$).

В результате наблюдения 1-я ст. МР была у 41,3% пациентов, 2-я ст. — у 6,5%. Степень МР статистически значимо не увеличивалась ($p = 0,83$). Одному синдромальному пациенту спустя год было выполнено протезирование митрального клапана по поводу нарастающей динамической обструкции в ВОЛЖ, SAM-синдрома и выраженной регургитации митрального клапана.

Наиболее информативным показателем, отражающим эффективность ТРСМЭ, является градиент в ВОЛЖ. Данный показатель сохранялся в пределах послеоперационных значений без значимого увеличения в отдаленном периоде наблюдения ($p = 0,705$). Остальные показатели, полученные в отдаленном периоде, оставались в пределах референсных значений.

Обсуждение

В настоящее время ТРСМЭ признана «золотым стандартом» лечения пациентов старше 18 лет с тяжелой обструкцией ВОЛЖ и лекарственной резистентностью [11].

У пациентов с ГКМП наблюдается увеличение разницы давления между ЛЖ и аортой, что приводит к прогрессированию СН и повышает риск летального исхода. На сегодняшний день главными задачами терапии являются уменьшение градиента в ВОЛЖ, устранение SAM-синдрома и МР [12].

На сегодняшний день ЭхоКГ является ключевым методом диагностики обструктивной ГКМП.

Устранение обструкции способствует уменьшению диастолической дисфункции, приводит к улучшению перфузии миокарда и предотвращает образование патологических проводящих путей [12, 14]. В проведенном нами исследовании после выполнения ТРСМЭ показатели пикового и среднего градиентов статистически значимо уменьшались до нормальных значений у всех пациентов, $p < 0,001$. По данным отдаленного периода наблюдения, значимого роста обструкции отмечено не было, $p = 0,705$ и 0,649 соответственно.

Также важную роль в патогенезе обструктивной ГКМП играет SAM-синдром, возникающий за счет эффекта Вентури, и МР. В послеоперационном и отдаленном периодах нами было отмечено, что SAM-синдром устранялся в 100% случаев и статистически значимо уменьшалась степень МР у всех пациентов, $p < 0,001$.

В исследовании Y.L. Niemstra и соавт. было отмечено, что у пациентов с ГКМП повышение индекса объема ЛП более 34 мл/м² увеличивает риск внезапной сердечной смерти и вероятность трансплантации сердца [15]. В проведенном нами исследовании после успешно выполненной ТРСМЭ статистически значимо уменьшался индекс объема ЛП, $p = 0,001$, без значимой динамики по результатам отдаленного периода наблюдения, $p = 0,624$.

Дооперационное увеличение объема ЛП у детей с обструктивной ГКМП является следствием SAM-синдрома, МР, повышенной жесткости ЛЖ и нарушения его диастолической функции [15]. У всех пациентов в раннем после-

операционном периоде значимо уменьшалась ОСН ЛЖ ($p = 0,03$), при этом не было зарегистрировано значимой динамики по ДН ЛЖ ($p = 0,323$) и Е/А ($p = 0,15$).

Согласно исследованию S.J. Deb и соавт., технически правильно выполненная ТРСМЭ способствует уменьшению гипертрофии и не связана с объемом иссеченного миокарда ЛЖ [16]. В нашем исследовании статистически значимо уменьшались иММЛЖ ($p = 0,046$) и z-индекс ЗСЛЖ ($p = 0,012$) как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде ($p = 0,04$).

ФВ ЛЖ была значимо увеличена у всех пациентов с обструктивной ГКМП. Повышение сократимости в данном случае было связано с компенсацией сниженного выброса крови в аорту, обусловленного как обструкцией, так и МР. В результате эффективно выполненной ТРСМЭ миокард ЛЖ подвергается обратному ремоделированию со снижением ФВ ЛЖ до нормальных значений.

Показатель ТЕI признан чувствительным индикатором гипертрофии миокарда и систолической дисфункции у пациентов с выраженной МР [17, 18]. Данный показатель значимо уменьшался как в раннем, ($p = 0,006$), так и отдаленном послеоперационном периоде ($p = 0,024$) у всех детей после ТРСМЭ.

У пациентов с ГКМП в 92% случаев определялся фенотип ЛЖ, свойственный данной патологии, при этом в 58% случаев он сочетался с фенотипом РКМП. [19, 20]. Показатели Z-индекса фенотипов дают возможность провести количественный анализ динамики различных заболеваний, которые сопровождаются ограничением, расширением и увеличением объема ЛЖ [20]. Z-индексы ГКМП и РКМП статистически значимо снизились непосредственно после операции ($p = 0,001$ и 0,002 соответственно). В отдаленном послеоперационном периоде отмечалось статистически значимое увеличение z-индекса КДО ЛЖ ($p = 0,034$).

Таким образом, для детей с ГКМП ТРСМЭ демонстрирует отличные ЭхоКГ результаты при непосредственном и отдаленном периодах наблюдениях.

Заключение

1. ЭхоКГ оценка структур сердца после ТРСМЭ в раннем и отдаленном периодах показала эффективность оперативного вмешательства. Данный метод позволяет снизить градиент в ВОЛЖ, устранить SAM-синдром и уменьшить МР у детей с обструктивной ГКМП.

2. В раннем и отдаленном периодах наблюдения отмечается значимое уменьшение иММЛЖ, z-индекса толщины ЗСЛЖ и индекса объема ЛП, что косвенно может говорить об обратном ремоделировании камер после успешно выполненной ТРСМЭ у детей.

3. После ТРСМЭ наблюдалось статистически значимое снижение z-индекса ГКМП и РКМП, что свидетельствует о возможности использования данных показателей для количественной оценки эффективности оперативного вмешательства.

Литература / References

- Кожанов Р.С., Егунов О.А., Связов Е.А., Кривошеков Е.В. Исторические и современные аспекты хирургического лечения гипертрофической кардиомиопатии у детей (обзор литературы). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(4):77–85. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-564>.
- Kozhanov R.S., Egunov O.A., Svyazov E.A., Krivoshchekov E.V. Historical and modern aspects of surgical treatment of hypertrophic cardiomyopathy in children (literature review). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(4):77–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-564>.
- Дземешкевич С.Л., Мотрева А.П., Калачанова Е.П., Никитюк Т.Г., Мартыанова Ю.Б., Калмыкова О.В. и др. Манифестация гипертрофической кардиомиопатии у детей: фенотип, генотип и особенности хирургического лечения. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2021;9(3):16–24. Dzemeshkevich S.L., Motreva A.P., Kalachanova E.P., Nikityuk T.G., Martyanova Yu.B., Kalmykova O.V. et al. Manifestation of hypertrophic cardiomyopathy in children: phenotype, genotype and features of surgical treatment. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2021;9(3):16–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-3-16-24>.
- Кожанов Р.С., Егунов О.А., Янулевич О.С., Соколов А.А., Кривошеков Е.В. Непосредственные результаты трансаортальной расширенной септальной миозектомии у детей с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2023;11(2):93–100. Kozhanov R.S., Egunov O.A., Yanulevich O.S., Sokolov A.A., Krivoshchekov E.V. Immediate results of transaortic extended septal myectomy in children with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2023;11(2):93–100. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-2-93-100>.
- Arghami A., Dearani J.A., Said S.M., O'Leary W.P., Schaff H.V. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2017;6(4):376–385. <https://doi.org/10.21037/acs.2017.07.04>.
- Menon S.C., Eidem B.W., Dearani J.A., Ommen S.R., Ackerman M.J., Miller D. Diastolic dysfunction and its histopathological correlation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009;22(12):1327–1334. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2009.08.014>.
- Altarabsheh S.E., Dearani J.A., Burkhart H.M., Schaff H.V., Deo S.V., Eidem B.W. et al. Outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children and young adults. *Ann. Thorac. Surg.* 2013;95(2):663–669. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.08.011>.
- Xu H., Yan J., Wang Q., Li D., Guo H., Li S. et al. Extended septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy in children and adolescents. *Pediatr. Cardiol.* 2016;37(6):1091–1097. <https://doi.org/10.1007/s00246-016-1396-5>.
- Jefferies J.L., Wilkinson J.D., Sleeper L.A., Colan S.D., Lu M., Pahl E. et al. Cardiomyopathy phenotypes and outcomes for children with left ventricular myocardial noncompaction: Results from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *J. Card. Fail.* 2015;21(11):877–884. <https://doi.org/10.1016/j.jcardfail.2015.06.381>.
- Chubb H., Simpson J.M. The use of Z-scores in paediatric cardiology. *Ann. Pediatr. Cardiol.* 2012;5(2):179–184. <https://doi.org/10.4103/0974-2069.99622>.
- Кожанов Р.С., Егунов О.А., Наумов С.С., Вторушин С.В., Кривошеков Е.В. Роль трансаортальной расширенной септальной миозектомии у детей с синдромом Нунан и обструктивной гипертрофической кардиомиопатией. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2024;12(1):30–39. <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2024-12-1-30-39>.
- Kozhanov R.S., Egunov O.A., Naumov S.S., Vtorushin S.V., Krivoshchekov E.V. The role of transaortic extended septal myectomy in children with Noonan syndrome and obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2024;12(1):30–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2024-12-1-30-39>.
- Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P. et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 2014;35(39):1054–1126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>.
- Dearani J.A., Ommen S.R., Gersh B.J., Schaff H.V., Danielson G.K. Surgery insight: Septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy – the Mayo Clinic experience. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2007;4(9):503–512. <https://doi.org/10.1038/nccardio0965>.
- Ingles J., Goldstein J., Thaxton C., Caleshu C., Corty E.W., Crowley S.B. et al. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2019;12(2):e002460. <https://doi.org/10.1161/circgen.119.002460>.
- Menon S.C., Ackerman M.J., Ommen S.R., Cabalka A.K., Hagler D.J., O'Leary P.W. et al. Impact of septal myectomy on left atrial volume and left ventricular diastolic filling patterns: An echocardiographic study of young patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008;21(6):684–688. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.11.006>.
- Hiemstra Y.L., Debonnaire P., Bootsma M., Van Zwet E.W., Delgado V., Schalij M.J. et al. Global longitudinal strain and left atrial volume index provide incremental prognostic value in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2017;10(7):e005706. <https://doi.org/10.1161/circimaging.116.005706>.
- Deb S.J., Schaff H.V., Dearani J.A., Nishimura R.A., Ommen S.R. Septal myectomy results in regression of left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann. Thorac. Surg.* 2004;78(6):2118–2122. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.05.063>.
- Mejia A.S., Simpson E.K., Hildebolt C.F., Pahl E., Matthews K.L., Rainey C.A. et al. Tissue doppler septal tei index indicates severity of illness in pediatric patients with congestive heart failure. *Pediatr. Cardiol.* 2014;35(3):411–418. <https://doi.org/10.1007/s00246-013-0794-1>.
- Bruch C., Schmermund A., Dagres N., Katz M., Bartel T., Erbel R. Tei-index in symptomatic patients with primary and secondary mitral regurgitation. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2002;18(2):101–110. <https://doi.org/10.1023/a:1014664418322>.
- Kubo T., Gimeno J.R., Bahl A., Steffensen U., Steffensen M., Osman E., et al. Prevalence, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(25):2419–2426. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.061>.
- Соколов А.А., Сморгон А.В., Кожанов Р.С., Кривошеков Е.В. Количественная характеристика фенотипов кардиомиопатий у взрослых и детей по выраженности отклонения от нормы эхокардиографических показателей. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;39(3):163–171. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-163-171>.
- Sokolov A.A., Smorgon A.V., Kozhanov R.M., Krivoshchekov E.V. Quantitative characteristics of cardiomyopathy phenotypes in children and adults by the value of deviation from the norm of echocardiographic parameters. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(3):163–171. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-163-171>.

Информация о вкладе авторов

Соколов А.А., Кривошеков Е.В. предложили концепцию исследования и разработали его протокол; Кожанов Р.С. анализировал, интерпретировал данные, написал первую версию статьи; Трошкин Н.М. принял участие в написании черновика и переработке статьи; Егун О.А. внес вклад в доработку исходного варианта рукописи. Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Кожанов Роман Сергеевич, канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение № 2; младший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: romankozhanoff@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0493-4762>.

Егун О.А., канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение № 2; научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: egunov_oleg@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4023-455X>.

Трошкин Никита Михайлович, канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение № 2; научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: tnm.sibir@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7627-7303>.

Соколов Александр Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией ультразвуковых и функциональных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: falco@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0513-9012>.

Кривошеков Евгений Владимирович, д-р мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, заведующий кардиохирургическим отделением № 3, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Калининград, Россия, e-mail: kev-md@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0828-3995>.

Поступила 11.03.2025;
рецензия получена 30.05.2025;
принята к публикации 04.08.2025.

Information on author contributions

Sokolov A.A., Krivoshchekov E.V. proposed the concept of the study and developed its protocol; Kozhanov R.S. analyzed and interpreted the data, wrote the first version of the article; Troshkin N.M. participated in writing the draft and revising the article; Egunov O.A. contributed to the revision of the original version of the manuscript. All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

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

Information about the authors

Roman S. Kozhanov, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiac Surgery No.2, Junior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: romankozhanoff@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0493-4762>.

Oleg A. Egunov, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiac Surgery No.2, Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: egunov_oleg@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4023-455X>.

Nikita M. Troshkin, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiac Surgery No.2, Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: tnm.sibir@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7627-7303>.

Alexander A. Sokolov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: falco@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0513-9012>.

Evgeny V. Krivoshchekov, Dr. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Head of the Cardiac Surgery Department No.3, Federal Center for High Medical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation, 236035, Kaliningrad, Russia, e-mail: kev-md@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0828-3995>.

Received 11.03.2025;
review received 30.05.2025;
accepted for publication 04.08.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2665>
УДК 616.124.2-053.2-073.7

Оценка результатов эпикардиальной электрокардиостимуляции левого желудочка у детей

Якимова Е.В., Джаффарова О.Ю., Свинцова Л.И., Сморгон А.В., Связов Е.А.,
Картофелева Е.О.

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

Аннотация

Актуальность работы обусловлена высокой частотой развития пейсмекер-индуцированной кардиомиопатии (ПИКМП) при хронической стимуляции правого желудочка, достигающей 30% в педиатрической популяции. Современные данные свидетельствуют о преимуществах стимуляции левого желудочка (ЛЖ) в отношении сохранения сократительной функции и внутрижелудочковой синхронности. В настоящем исследовании представлены непосредственные и отдаленные результаты эпикардиальной имплантации электрода электрокардиостимулятора (ЭКС) на ЛЖ у детей.

Целью данного исследования является ретроспективная оценка результатов ЭКС ЛЖ у детей с атриовентрикулярными блоками (АВБ).

Материал и методы. В одноцентровое ретроспективное исследование включены пациенты с клинически значимой АВБ, которым была выполнена имплантация эпикардиальной системы кардиостимуляции с локализацией желудочкового электрода в проекцию верхушки ЛЖ. В раннем и отдаленном послеоперационных периодах всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее: 12-канальную электрокардиографию (ЭКГ) с оценкой ширины комплекса QRS, контроль функции ЭКС, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ) по стандартному протоколу с определением показателей сократительной функции ЛЖ, рентгенографию органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях. Для минимизации влияния антропометрической вариабельности в детском возрасте конечно-диастолический объем ЛЖ, размеры левого и правого предсердий были выражены в процентах от нормативных значений с учетом массо-ростовых характеристик. Дополнительно оценивались внутрижелудочковая диссинхрония (ВД) методом тканевой доплерографии и глобальная продольная деформация (ГПД) ЛЖ с использованием Speckle-tracking ЭхоКГ.

Результаты. В период с 2013 по 2024 гг. 36 пациентам выполнена первичная имплантация эпикардиальной системы ЭКС с локализацией желудочкового электрода на верхушке ЛЖ (33 двухкамерные системы в режиме DDD, 3 однокамерные – в режиме VVI). Медиана возраста пациентов на момент операции составила 4 [1;7] года, от 14 дней до 14 лет. У всей группы в раннем послеоперационном периоде и в ходе длительного наблюдения (до 9 лет) отсутствовали клинические признаки сердечной недостаточности и эхокардиографические маркеры ПИКМП.

Выводы. Эпикардиальная ЭКС ЛЖ у детей с АВБ демонстрирует благоприятные отдаленные результаты, включая сохранение систолической функции, внутрижелудочковой синхронности и отсутствие признаков ПИКМП. Полученные данные подтверждают целесообразность выбора верхушки ЛЖ в качестве оптимальной точки имплантации у данной категории пациентов.

Ключевые слова:	эпикардиальная стимуляция левого желудочка; пейсмекер-индуцированная кардиомиопатия; детская кардиология.
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:	Якимова Е.В., Джаффарова О.Ю., Свинцова Л.И., Сморгон А.В., Связов Е.А., Картофелева Е.О. Оценка результатов эпикардиальной электрокардиостимуляции левого желудочка у детей. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):123–130. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2665

Assessment of epicardial left ventricular pacing in children

Yakimova E.V., Dzhaifarova O.Yu., Svintsova L.I., Smorgon A.V., Svyazov E.A., Kartofeleva E.O.

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

Introduction. The relevance of this work is due to the high incidence of pacemaker-induced cardiomyopathy (PICM) associated with chronic right ventricular pacing, reaching up to 30% in the pediatric population. Current evidence suggests the benefits of left ventricular (LV) pacing in preserving contractile function and intraventricular synchrony. This study presents the immediate and long-term results of epicardial LV pacemaker lead implantation in children.

Aim: To retrospectively assess epicardial LV pacing in children with atrioventricular blocks (AVB).

Material and methods. This single-center retrospective study included patients with clinically significant atrioventricular (AV) block who underwent implantation of an epicardial pacing system with the ventricular lead localized in the LV apex. In the early and late postoperative periods, all patients underwent a comprehensive examination, including: 12-channel electrocardiography (ECG) with assessment of the QRS complex width, pacemaker function control, 24-hour Holter monitoring, echocardiography (EchoCG) according to a standard protocol with determination of LV contractile function parameters, chest X-ray in the frontal and lateral views. To minimize the influence of anthropometric variability in childhood, such EchoCG parameters as LV end-diastolic volume, as well as the sizes of the left and right atria were expressed as a percentage of the expected values, taking into account weight and height characteristics. Additionally, intraventricular dyssynchrony (IVD) was assessed using tissue Doppler ultrasonography and global longitudinal strain (GLS) of the LV using Speckle-tracking echocardiography.

Results. From 2013 to 2024, 36 patients underwent primary implantation of an epicardial pacemaker system with the ventricular lead localized at the apex of the LV (33 dual-chamber systems in DDD mode, 3 single-chamber systems in VVI mode). The age of patients at the time of surgery was 4 [1;7] years, from 14 days to 14 years. There were no clinical signs of heart failure and echocardiographic markers of PICMP in the entire group in the early postoperative period and during long-term follow-up (up to 9 years). During long-term follow-up (up to 9 years), all patients had no clinical signs of heart failure and echocardiographic markers of PICMP, including IVD and increased LV GLS.

Conclusion. Epicardial LV pacing in children with AVB demonstrates favorable long-term results, including preservation of systolic function, intraventricular synchrony, and absence of signs of PICMP. The data obtained confirm the advisability of choosing the LV apex as the optimal implantation point in this category of patients.

Keywords:	epicardial left ventricular pacing; pacemaker-induced cardiomyopathy; 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:	Yakimova E.V., Dzhaifarova O.Yu., Svintsova L.I., Smorgon A.V., Svyazov E.A., Kartofeleva E.O. Assessment of epicardial left ventricular pacing in children. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):123–130. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2665

Введение

Постоянная электрокардиостимуляция (ЭКС) является единственным методом лечения у пациентов с клинически или гемодинамически значимыми атриовентрикулярными блокадами (АВБ). Перспектива длительной, исчисляемой десятилетиями, ЭКС в совокупности с активным антропометрическим ростом в педиатрической когорте создает предпосылки для неоднократной смены систем ЭКС. Выбор способа реализации ЭКС с оптимальным позиционированием электродов на этапе первичной имплантации у детей определяет долгосрочную терапев-

тическую стратегию, уменьшая риск развития острых и хронических осложнений в течение жизни.

В нашем центре с 2007 г. проведена 291 имплантация систем ЭКС детям в возрасте от 14 дней до 14 лет: при АВБ ($n = 230$), синдроме слабости синусового узла ($n = 41$) и бинодальной болезни ($n = 20$). В 147 случаях (47%) вторичная брадикардия развилась после хирургической коррекции врожденного порока сердца (ВПС), тогда как у 165 пациентов (53%) наблюдался первичный характер нарушения ритма сердца. К последней группе относятся врожденные (в том числе ассоциированные

с аутоиммунными заболеваниями матери или внутриутробными инфекциями), а также приобретённые (на фоне миокардитов, нейромышечных заболеваний, генетически детерминированных кардиомиопатий) формы, вагус-ассоциированные и идиопатические варианты. До 2013 г. при имплантации эпикардиальной ЭКС электроды фиксировались на правом желудочке, что соответствовало общепринятой хирургической практике.

Отмечено, что такой подход приводит к формированию патологического паттерна возбуждения миокарда, характерного для блокады левой ножки пучка Гиса. Это может способствовать развитию внутрижелудочковой диссинхронии (ВД), так как скорость возбуждения по проводящей системе сердца превышает скорость распространения импульса между кардиомиоцитами («от клетки к клетке»). Хроническая диссинхрония, вызванная задержкой активации базального отдела и боковой стенки ЛЖ, запускает каскад патологических гемодинамических, а впоследствии гистологических изменений, приводящих к структурному ремоделированию сердца и прогрессированию сердечной недостаточности (СН) [1].

По результатам различных исследований, желудочковая диссинхрония, вызванная стимуляцией, приводит к снижению сократительной способности миокарда ЛЖ у 5–30% пациентов. Данное состояние при отсутствии других причин СН носит название пейсмейкер-индуцированной кардиомиопатии (ПИКМП). Согласно современному метаанализу австралийских специалистов, распространённость ПИКМП у взрослых пациентов составляет около 12% [2]. Однако между исследованиями наблюдается значительная гетерогенность в методах оценки функции ЛЖ и определения понятия ПИКМП. В настоящий момент не существует четких критериев данного диагноза. По мнению одних авторов, необходимо учитывать снижение ФВ на 10% от исходного и более, другие предлагают учитывать абсолютные значения (снижение до 45–55%), независимо от исходных данных, поэтому распространённость ПИКМП по разным источникам значительно варьирует [3].

В соответствии с результатами исследований, высокий процент стимуляции в совокупности с большой продолжительностью имеют ключевое значение для развития ПИКМП. Перспектива пожизненной ЭКС с высокой частотой сердечных сокращений в детской популяции создает предпосылки для повышения клинической значимости ПИКМП у детей. Однако актуальные представления о данной проблеме основаны преимущественно на исследованиях, проведенных среди взрослых пациентов. В доступной литературе отсутствуют публикации с длительным (более 5 лет) сроком наблюдения за детьми и подростками с ЭКС.

У взрослых бивентрикулярная стимуляция является одним из методов лечения систолической СН на фоне ЭКС. Но в педиатрической практике данный метод не получил широкого распространения ввиду необходимости повторного стернотомического доступа, кратно повышающего хирургические риски при эпикардиальной ЭКС, и антропометрическим ограничениям венозного доступа к коронарному синусу при эндокардиальном способе имплантации.

Для предотвращения развития ПИКМ или отсрочки «перехода» на бивентрикулярную стимуляцию актуальна реализация наиболее физиологичных методов, особенно важных на этапе первичной имплантации ЭКС

у детей. Основное внимание специалистов в области детской кардиостимуляции сосредоточено на двух технологиях: имплантации эпикардиального электрода на ЛЖ и эндокардиальной стимуляции проводящей системы сердца. Следует отметить, что последняя методика применима только у детей старшего возраста, достигших определенных антропометрических параметров. Низкие массо-ростовые характеристики ребенка увеличивают непосредственные и отсроченные риски в связи с узким диаметром венозного русла, тонкостенностью сердечных камер и малым размером фиброзного кольца трикуспидального клапана.

Для детей раннего возраста, не достигших целевых массо-ростовых показателей, оптимальным решением является имплантация эпикардиальной системы ЭКС с размещением электрода на верхушке ЛЖ. Первичная имплантация ЭКС с эпикардиальными электродами на ЛЖ в детском возрасте представляет собой стратегически важный подход, направленный на сохранение анатомически важных структур сердечно-сосудистой системы и систолической функции для обеспечения больших возможностей для последующих вмешательств в течение жизни.

Цель данного исследования – оценить клинико-гемодинамические аспекты систолической функции ЛЖ в долгосрочном периоде у детей с первичной АВБ на фоне хронической ЭКС с локализацией электрода на ЛЖ.

Материал и методы

В одноцентровое ретроспективное исследование были включены все дети ($n = 36$), которым проведена первичная имплантация ЭКС с эпикардиальным электродом на верхушку ЛЖ в период с 2013 по 2024 гг. (дизайн исследования изображен на рис. 1).

В группу включены 19 детей с врожденными АВБ, у матери одного из них лабораторно подтвержден дебют аутоиммунного заболевания; 17 пациентов с изолированными АВБ, возникшими в детском возрасте вследствие различных причин (у троих подтвержден перенесенный миокардит, у 14 – идиопатические изолированные АВБ). Вторичные АВБ, возникшие после хирургической коррекции ВПС, а также лабораторно подтвержденные признаки острого миокардита являлись критериями исключения из исследования.

Оценивались следующие данные: возраст, вес пациента, клинический статус и функциональный класс СН (по классификации Ross или NYHA), 12-канальная электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ), эхокардиографические структурные и гемодинамические параметры до имплантации ЭКС.

Всем пациентам проведена первичная имплантация эпикардиальной системы ЭКС с позиционированием желудочкового электрода на проекцию ЛЖ. После осуществления хирургического доступа к ЛЖ посредством нижней срединной стернотомии и перикардотомии первым имплантировался электрод (анод) для стимуляции верхушки ЛЖ. Далее оперирующий хирург прикладывал и удерживал электрод (катод) на поверхности ЛЖ, в этот момент проводилась запись ЭКГ с целью определения вектора направления комплексов QRS. Катод смещался вдоль поверхности ЛЖ до момента появления на ЭКГ оптимального вектора и ширины QRS, свидетельствующих о наиболее физиологичной стимуляции. После осуществления фиксации желудочкового электрода пациентам с двухкамерными ЭКС к ПП подшивался эпикардиальный



Рис. 1 Дизайн исследования
Fig 1. Study design

биполярный электрод. Затем электроды подключались к корпусу ЭКС. Ложка ЭКС формировалась в эпигастральной области под апоневроз прямой мышцы живота слева¹.

Двухкамерные системы ЭКС в режиме DDD были имплантированы 33 пациентам. Трём младенцам (вес до 3 кг, возраст 14-30 дней) были установлены однокамерные системы в VVI-режиме. В раннем и отдалённом послеоперационных периодах пациентам были проведены:

- контроль ЭКС для оптимизации параметров стимуляции и выявления дисфункций;
- ЭКГ с определением ширины комплекса QRS;
- СМЭКГ для выявления нарушений ритмовождения;
- рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции для визуализации точки фиксации электрода и исключения признаков нарушения целостности, натяжения электродов или сдавления ими сердца (рис. 2);

- ЭхоКГ с оценкой размеров и объёмов камер сердца, сократительной функции ЛЖ.

Определение ФВ имеет свои ограничения на фоне ЭКС, поэтому сохранная ФВ ЛЖ не может в полной мере отражать начальную стадию дисфункции ЛЖ [6]. В качестве дополнительного метода выявления предикторов дисфункции ЛЖ с 2020 года в нашем центре начали определять внутрижелудочковую диссинхронию (ВД) ЛЖ и глобальную продольную деформацию (ГПД) ЛЖ. Эти параметры были изучены у 7 пациентов в раннем послеоперационном периоде и в динамическом контроле, а у 16 пациентов определены однократно на отдалённом этапе.

В настоящее время определение ГПД посредством Spekle tracking ЭхоКГ является относительно новым методом диагностики. Показатели ГПД неоднородны у детей разного возраста и зависят от способа расчета. В данном исследовании использовалась компьютерная программа QLab 12 (Philips), с помощью которой алгоритм обработки изображений отслеживает пространственное смещение

¹ Способ выбора гемодинамически оптимальной зоны для имплантации эпикардиальных электродов для электрокардиостимуляции левого желудочка сердца у детей. Патент RU 2778617 С1. Плотникова И.В., Свинцова Л.И., Джаффарова О.Ю., Кривошеков Е.В., Связов Е.А., Криволапов С.Н., Дамбаев Б.Н. Дата регистрации: 25.11.2021. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=49340174> (22.08.2022).

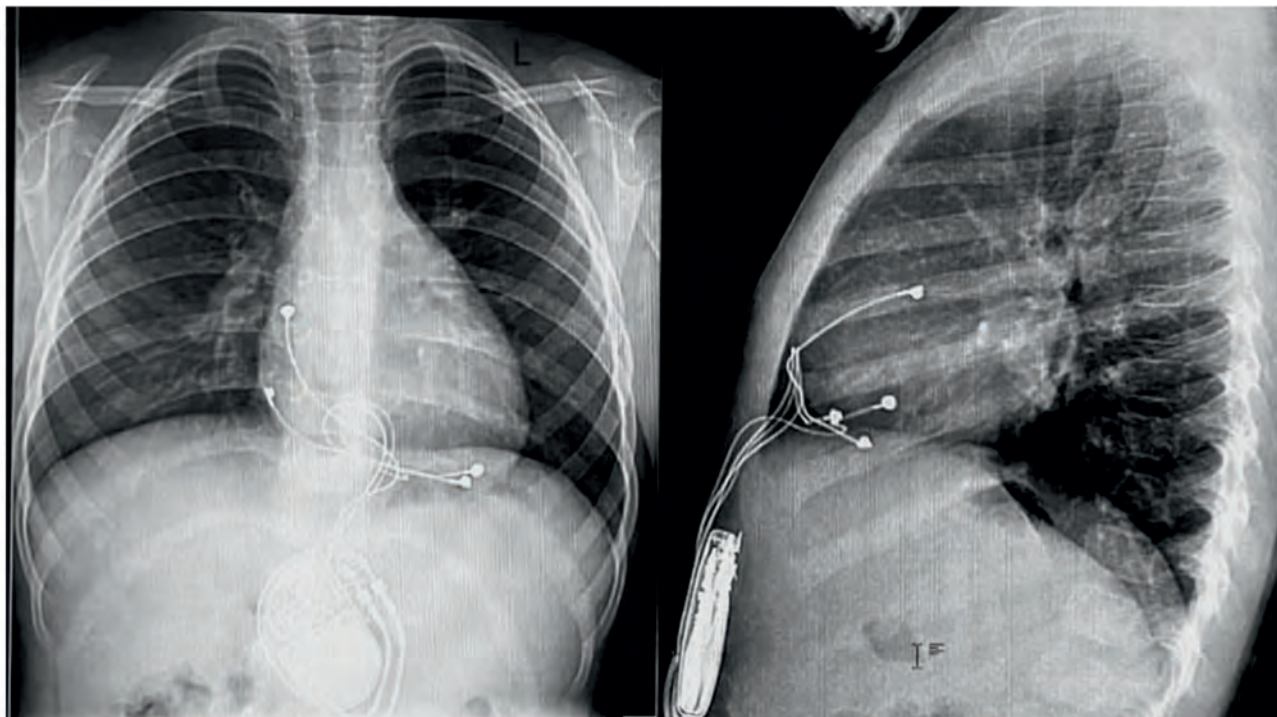


Рис. 2. Пациент Б, 2 года. Рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции на 2-е сутки после имплантации эпикардальной системы ЭКС с локализацией электрода на верхушке ЛЖ

Fig. 2. Patient B, 2 years old. Chest X-ray in frontal and lateral views on the 2nd day after implantation of an epicardial pacemaker system with the lead localized at the apex of the LV

акустических меток («спеклов») — устойчивых ультразвуковых отпечатков миокарда. Это позволило количественно оценить деформацию миокарда в продольном направлении [7].

Статистический анализ

Статистическая обработка выполнена с помощью программы STATISTICA 10. Непрерывные показатели представлены медианой и межквартильным интервалом, *Me* [Q1; Q3]. Распределения количественных данных не соответствуют нормальному (критерий Шапиро – Уилка), поэтому использованы непараметрические методы проверки гипотез. Сравнение двух зависимых выборок проводили с помощью критерия Уилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

С 2013 г. в нашем центре выполнены первичные имплантации ЭКС с фиксацией электрода на верхушку ЛЖ 36 пациентам (20 мальчиков и 16 девочек). Медианный возраст детей на момент операции составил 4 [1;7] года, вес – 16,5 [10,1;27,5] кг. Показаниями для имплантации ЭКС у 22 пациентов являлась дилатация ЛЖ; у 12 пациентов – симптомы брадикардии; в 11 случаях выявлено снижение среднесуточной ЧСС ниже 55 ударов в минуту; у 8 пациентов регистрировались паузы ритма, превышающие базовый ритм более чем в 3 раза; у 1 ребенка выявлена желудочковая эктопическая активность на фоне брадикардии [8]. Клинические признаки СН до имплантации ЭКС определялись у 6 детей, из которых у 5 имелась одышка и плохая переносимость физической нагрузки. Лишь у одного пациента отмечались симптомы, соответствующие III функциональному классу СН по классификации Ross (чрезмерная потливость, одышка в покое,

недостаточные прибавки массы тела). У остальных 30 пациентов симптомы отсутствовали.

Новорожденным первого месяца жизни ($n = 3$) с массой тела менее 3 кг установлена однокамерная система ЭКС (в режиме VVI). В остальных случаях ($n = 33$) имплантированы двухкамерные стимуляторы (в режиме DDD). Срок дальнейшего наблюдения за детьми составил 4,4 [1,8; 5,5] года, от 2 до 9 лет. У большинства детей ($n = 32$) навязывалась постоянная предсердно-синхронизированная желудочковая ЭКС, что компенсировало хронотропную несостоятельность на фоне АВБ. У 4 пациентов доля стимуляции составляла до 3,9%, так как АВБ носила непостоянный характер, но приводила к значимым паузам ритма до 4 секунд.

Результаты исследования на трех этапах наблюдения приведены в таблице 1.

В послеоперационном и отдаленном периодах медиана ширины комплекса QRS статистически значимо увеличилась до 120 [100; 140] мс, однако этот параметр отражает общее время электрической систолы, а не последовательность активации миокарда. Имеются исследования, что для нормального синхронного сокращения важна последовательность возбуждения, а не его длительность [9]. Объемы ЛЖ и предсердий до имплантации ЭКС были увеличены, как следствие атриовентрикулярной диссинхронии на фоне АВБ и компенсаторного механизма поддержания сердечного выброса (увеличение преднагрузки, активация нейрогуморальных систем, нарушение энергетического метаболизма). Непосредственно после операции наблюдалась нормализация данных показателей, причем достигнутые результаты оставались стабильными в течение всех этапов наблюдения. ФВ по результатам ЭхоКГ претерпевала статистически значимые изменения на дооперационном и послеоперационном этапах. В отдаленном периоде различия стали

Таблица 4. Отдаленные эхокардиографические показатели пациентов

Table 4. Long-term echocardiographic parameters of patients

Этап наблюдения	до операции	в раннем п/о периоде	в отдаленном периоде	p
Параметры				
ЧСС, уд в мин	53 [50;58]	103 [84;115]	83 [74;91]	$p_{1-2} < 0,00001$ $p_{1-3} = 0,000018$ $p_{2-3} = 0,000086$
QRS, с	0,06 [0,05;0,07]	0,1 [0,08;0,12]	0,12 [0,1;0,14]	$p_{1-2} < 0,00001$ $p_{1-3} = 0,000002$ $p_{2-3} = 0,005960$
ФВ, %	68,0 [65;72]	66 [64;68]	65 [64;67]	$p_{1-2} = 0,005349$ $p_{1-3} = 0,080856$ $p_{2-3} = 0,813664$
КДО, %	143 [121;163]	105 [94;120]	96 [93;106]	$p_{1-2} = 0,000002$ $p_{1-3} = 0,000105$ $p_{2-3} = 0,423711$
ЛП, %	161 [133;185]	119 [108;134]	108 [99;117]	$p_{1-2} = 0,00020$ $p_{1-3} = 0,000018$ $p_{2-3} = 0,000200$
ПП, %	147 [130;163]	123 [112;135]	107 [104;120]	$p_{1-2} = 0,000499$ $p_{1-3} = 0,002200$ $p_{2-3} = 0,000499$

Примечание: ЧСС – среднесуточная частота сердечных сокращений в минуту по результатам суточного мониторирования электрокардиографии; ФВ – фракция выброса левого желудочка по Симпсону; КДО – конечный диастолический объем, выраженный в процентах от должностного в соответствии с массо-ростовыми характеристиками ребенка; ЛП – объем левого предсердия, выраженный в процентах от должностного в соответствии с массо-ростовыми характеристиками ребенка; ПП – объем правого предсердия, выраженный в процентах от должностного в соответствии с массо-ростовыми характеристиками ребенка; p_{1-2} – уровень статистической значимости различий до имплантации ЭКС и в раннем послеоперационном периоде; p_{1-3} – уровень статистической значимости различий до имплантации ЭКС и в отдаленный период; p_{2-3} – уровень статистической значимости различий в ранний послеоперационный и отдаленный периоды.

статистически незначимы и оставались в пределах референтных значений возраста.

С 2020 г. для детализованной оценки функции левого желудочка при сохраненной ФВ в нашем центре используются дополнительные параметры, включающие показатели механической диссинхронии на основании тканевой доплерографии и Speckle-tracking ЭхоКГ. Часть пациентов, прооперированная в этот период, составила группу из 7 человек, которым были проведены данные исследования в раннем послеоперационном периоде. В этой выборке показатели ГПД находились в пределах референтных значений $-23 [-24; -19]\%$, признаки ВД отсутствовали. В динамическом наблюдении у этих пациентов статистически значимых изменений не наблюдалось ($p = 0,371093$). Сохранялись нормальные показатели ГПД ($-24 [-25; -23]\%$) без диссинхронии (94 [88; 95] мс), что свидетельствует об отсутствии субклинических нарушений сократительной способности миокарда с течением времени. В отдаленном послеоперационном периоде ГПД и ВД были определены первично у 16 пациентов, общая численность исследуемой группы составила 23 человека. У всех обследованных значения ГПД соответствовали возрастной норме $-22 [-24; -18]\%$, а признаки ВД отсутствовали (92,5 [88; 95] мс), что указывает на отсутствие признаков развития ПИКМП на заключительной контрольной точке.

Обсуждение

В настоящее время в детской кардиологии активно внедряются новые подходы к терапии клинически значимых АВБ, предотвращающие развитие ПИКМП. Вместо традиционной имплантации эпикардиального электрода на правый желудочек применяются альтернативные методы, включающие эндокардиальную стимуляцию системы пучка Гиса у пациентов, достигших определенных массо-ростовых параметров. Для детей раннего возраста, у которых эндокардиальная ЭКС нежелательна в силу антропометрических особенностей сердечно-сосудистой

системы, современными исследованиями доказана эффективность эпикардиальной стимуляции ЛЖ. Данная методика значительно снижает риск развития электрической диссинхронии и связанных с ней гемодинамических нарушений [9–11].

Наше исследование подтверждает, что ЭКС с фиксацией эпикардиального электрода на верхушку ЛЖ позволяет эффективно сохранять сократительную функцию и синхронность сердечных сокращений на протяжении длительного периода наблюдения. На послеоперационных этапах отсутствовали признаки ремоделирования, отмечались стабильные показатели систолической функции по результатам определения традиционной ФВ ЛЖ и по данным оценки ГПД и ВД.

Особое значение в нашей работе имеет определение показателя ГПД, который свидетельствует о субклиническом нарушении контрактильности и является предиктором развития ПИКМП. В исследовании J. Romanowicz и соавт. [12], включавшем 1 032 пациента в возрасте до 21 года со структурно нормальным сердцем определены нормы ГПД: у новорожденных $-22\% \pm 3$; до 1-го года $-23\% \pm 1$; 1–5 лет $-23\% \pm 2$; 5–10 лет $-23\% \pm 3$; 10–14 лет $-22\% \pm 3$; 14–18 лет $-21\% \pm 3$, что согласуется с полученными нами результатами.

В исследовании M.S. Silveti и соавт., аналогично нашим наблюдениям, продемонстрировано, что стимуляция ЛЖ эффективна для сохранения сократительной способности и синхронности ЛЖ в большей когорте новорожденных и младенцев ($n = 20$), в том числе при длительном мониторинге. Все пациенты показали хорошее клиническое состояние в течение 5 лет без каких-либо симптомов сердечной недостаточности или признаков ПИКМП [13].

Стимуляция с локализацией электрода в области верхушки ЛЖ создает последовательность активации миокарда, максимально приближенную к физиологической. Такой подход обеспечивает естественное распространение возбуждения от верхушки к основанию сердца

без задержки активации между перегородкой и свободной стенкой ЛЖ [14]. Эти данные позволяют прогнозировать положительный функциональный эффект у детей с исходно нарушенной сократительной функцией на фоне АВБ.

Важно отметить, что благоприятное влияние левожелудочковой стимуляции на функцию ЛЖ не зависит от выбранного режима стимуляции. С целью снижения стимуляционной нагрузки на сердечно-сосудистую систему у новорожденных предпочтительнее использование VVI-режима [15]. Как продемонстрировали исследования, VVIR-режим эффективен для поддержания достаточной частоты сердечных сокращений (ЧСС) в младенческом возрасте, при этом необходимо отметить, что синдром кардиостимулятора чрезвычайно редко встречается у маленьких детей на протяжении постоянной однокammerной кардиостимуляции (в среднем 11 лет) [16]. Малая частота развития ПИКМП на фоне VVI стимуляции у детей младшего возраста объясняется минимальным предсердным вкладом в сердечный выброс. У трех наших пациентов с однокammerным режимом стимуляции мы не наблюдали снижение ФВ и показателей деформации ЛЖ.

Принципиально, что высокий процент стимуляции с высокой ЧСС при локализации электрода на ЛЖ на фоне DDD-стимуляции не оказывает отрицательного влияния на сократительную способность миокарда, в отличие от стимуляции свободной стенки правого желудочка [17].

Полученные сведения подчеркивают важность тщательного выбора места имплантации электрода при проведении ЭКС у детей с АВБ и структурно нормальным сердцем, поскольку именно это является определяющим фактором долгосрочного сохранения функции ЛЖ [18, 19]. Отсутствие негативной динамики у наших пациентов по всем исследуемым параметрам свидетельствует о клинической эффективности данного подхода в профилактике дисфункции миокарда и перспективности его применения.

Ограничения

Настоящая работа имеет ряд методологических ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Исследование проводилось на базе одного центра с относительно небольшим размером выборки пациентов, что характерно для исследований в педиатрической популяции. Еще одной особенностью детского возраста является не только соматическая неоднородность пациентов, но и постоянный процесс роста и развития, что неизбежно влияет на динамические результаты функциональных методов исследования. Для минимизации погрешностей мы использовали соотношение исследованных параметров относительно массо-ростовых характеристик и нормативные значения для конкретного возраста.

Использованная методика оценки сократительной функции ЛЖ основывалась на эхокардиографических измерениях, которые могут демонстрировать определенную степень субъективности и вариабельности между исследованиями. Учитывая эти ограничения, в ходе последующего наблюдения мы дополнили протокол определением ВД и анализом ГПД, что позволило точнее оценить контрактильную функцию миокарда. Этот подход особенно важен для долгосрочного наблюдения пациентов, позволяя уменьшить влияние межиндивидуальной вариабельности.

Несмотря на эти ограничения, полученные результаты имеют достаточную практическую ценность. Для их подтверждения и разработки стандартизированных протоколов в дальнейшем требуется проведение многоцентровых исследований с большим числом пациентов. Мы планируем продолжить работу по накоплению клинического и научного опыта в данном направлении, в том числе дополнить этап первичного обследования до имплантации ЭКС определением показателей ВД и ГПД.

Выводы

В ходе многолетнего наблюдения за когортой детей с изолированной АВБ, которым проводилась левожелудочковая ЭКС, были получены результаты, подтверждающие безопасность и эффективность данного подхода. Несмотря на значительный процент стимуляции с высокой ЧСС у детей, имплантация эпикардиального электрода ЭКС на ЛЖ позволила избежать негативного влияния ЭКС на систолическую функцию ЛЖ и физиологическую синхронность его сокращений. Отсутствие признаков ПИКМП у наших пациентов подтверждено как стандартными эхокардиографическими параметрами, так и показателями Speckle-tracking ЭхоКГ с оценкой деформации миокарда ЛЖ и тканевой доплерографии с оценкой ВД. У всех детей на протяжении длительного периода наблюдения (до 9 лет) поддерживался стабильно хороший клинический статус, отсутствовали жалобы и признаки СН.

Полученные результаты вносят вклад в представление о физиологии влияния хронической ЭКС у пациентов с изолированной АВБ в детском возрасте, подтверждая и дополняя существующие знания в этой области. Данные исследования особенно актуальны в педиатрической практике, учитывая перспективу осуществления пожизненной ЭКС.

Литература / References

1. Gavaghan C. Pacemaker Induced Cardiomyopathy: An Overview of Current Literature. *Curr. Cardiol. Rev.* 2022;18(3):e010921196020. <https://doi.org/10.2174/2772432816666210901111616>.
2. Somma V., Ha F.J., Palmer S., Mohamed U., Agarwal S. Pacing-induced cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis of definition, prevalence, risk factors, and management. *Heart Rhythm.* 2023;20(2):282–290. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.09.019>.
3. Merchant F.M. Pacing-induced cardiomyopathy: just the tip of the iceberg? *Eur. Heart J.* 2019;40(44):3649–3650. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz715>.
4. Джаффарова О.Ю., Свинцова Л.И., Криволапов С.Н., Первозникова Ю.Е., Сморгон А.В., Картофелева Е.О. Первый опыт Гиссальной кардиостимуляции у педиатрических пациентов. *Вестник аритмологии.* 2024;31(3):25–32. <https://doi.org/10.35336/VA-1334>.
5. Dzhaifarova O.Yu., Svintsova L.I., Krivolapov S.N., Perevoznikova Yu.E., Smorgon A.V., Kartofeleva E.O. First experience of hisial cardiac pacing in pediatric patients. *Bulletin of Arrhythmology.* 2024;31(3):25–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.35336/VA-1334>.
6. Kovanda J., Ložek M., Ono S., Kubuš P., Tomek V., Janoušek J. Left ventricular apical pacing in children: feasibility and long-term effect on ventricular function. *Europace.* 2020;22(2):306–313. <https://doi.org/10.1093/europace/euz325>.
7. Torpoco Rivera D.M., Sriram C., Karpawich P.P., Aggarwal S. Ventricular functional analysis in congenital complete heart block using speckle tracking: Left ventricular epicardial compared to right ventricular septal pacing. *Pediatr. Cardiol.* 2023;44(5):1160–1167. <https://doi.org/10.1007/s00246-022-03093-7>.
8. Cantinotti M., Capponi G., Marchese P., Franchi E., Santoro G., Assanta N. et al. Normal values for speckle-tracking echocardiography in children: a review, update, and guide for clinical use of speckle-tracking echocardiography in pediatric patients. *J. Clin. Med.* 2025;14(4):1090. <https://doi.org/10.3390/jcm14041090>.

8. Shah M.J., Silka M.J., Silva J.N.A., Balaji S., Beach C.M., Benjamin M.N. et al. Writing Committee. PACES expert consensus statement on the indications and management of cardiovascular implantable electronic devices in pediatric patients. *Heart Rhythm*. 2021;18(11):1888–1924. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.07.038>.
9. Zareba W., Klein H., Cygankiewicz I., Hall W.J., McNitt S., Brown M. et al. MADIT-CRT investigators. effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123(10):1061–1072. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960898>.
10. Silvetti M.S., Colonna D., Gabbarini F., Porcedda G., Rimini A., D'Onofrio A. et al. New guidelines of pediatric cardiac implantable electronic devices: What is changing in clinical practice? *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2024;11(4):99. <https://doi.org/10.3390/jcdd11040099>.
11. Chung M.K., Patton K.K., Lau C.P., Dal Forno A.R.J., Al-Khatib S.M., Arora V. et al. 2023 HRS/APHS/LAHS guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure. *Heart Rhythm*. 2023;20(9):e17–e91. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2023.03.1538>.
12. Romanowicz J., Ferraro A.M., Harrington J.K., Sleeper L.A., Adar A., Levy P.T. et al. Pediatric normal values and Z score equations for left and right ventricular strain by two-dimensional speckle-tracking echocardiography derived from a large cohort of healthy children. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2023;36(3):310–323. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2022.11.006>.
13. Silvetti M.S., Muzi G., Unolt M., D'Anna C., Saputo F.A., Di Mambro C. et al. Left ventricular (LV) pacing in newborns and infants: Echo assessment of LV systolic function and synchrony at 5-year follow-up. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2020;43(6):535–541. <https://doi.org/10.1111/pace.13908>.
14. Дамбаев Б.Н., Джаффарова О.Ю., Свинцова Л.И., Плотникова И.В., Сморгон А.В., Криволапов С.Н. и др. Современные подходы к электрокардиостимуляции у детей с атриовентрикулярными блокадами: обзор литературы. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;3(35):14–31. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-14-31>.
15. Tan R.B., Pierce K.A., Nielsen J., Sanatani S., Fridman M.D., Stephenson E.A. et al. Dual- Vs Single-Chamber Ventricular Pacing in Isolated Congenital Complete Atrioventricular Block in Infancy. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2025;11(5):987–998. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2024.12.025>.
16. Horenstein M.S., Karpawich P.P. Pacemaker syndrome in the young: do children need dual chamber as the initial pacing mode? *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2004;27(5):600–605. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2004.00493.x>.
17. Janoušek J., van Geldorp I.E., Krupičková S., Rosenthal E., Nougé K., Tomaske M. et al. Working Group for Cardiac Dysrhythmias and Electrophysiology of the Association for European Pediatric Cardiology. Permanent cardiac pacing in children: choosing the optimal pacing site: a multicenter study. *Circulation*. 2013;127(5):613–623. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115428>.
18. Manolis A.A., Manolis T.A., Melita H., Manolis A.S. Congenital heart block: Pace earlier (Childhood) than later (Adulthood). *Trends Cardiovasc. Med.* 2020;30(5):275–286. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.06.006>.
19. Shah M.J., Silka M.J., Silva J.N.A., Balaji S., Beach C.M. et al. PACES expert consensus statement on the indications and management of cardiovascular implantable electronic devices in pediatric patients. *Cardiol. Young.* 2021;31(11):1738–1769. <https://doi.org/10.1017/S1047951121003413>.

Информация о вкладе авторов

Джаффарова О.Ю., Свинцова Л.И. – создание идеи и концепции рукописи, редактирование; Связов Е.А. – проведение оперативного лечения; Сморгон А.В. – проведение инструментального исследования; Якимова Е.В. – сбор и обработка материала, написание текста; Картофелева Е.О. – сбор и обработка материала.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Якимова Евгения Валентиновна, младший научный сотрудник, отделение детской кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, e-mail: Evgenia@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0009-0001-5928-949X>.

Джаффарова Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение детской кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: oyd@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3947-4903>.

Свинцова Лилия Ивановна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение детской кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: lis@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2056-4060>.

Сморгон Андрей Владимирович, младший научный сотрудник, лаборатория ультразвуковых и функциональных методов исследований, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: sav@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6531-7223>.

Связов Евгений Александрович, канд. мед. наук, заведующий кардиохирургическим отделением, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: sea@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0486-3212>.

Картофелева Елена Олеговна, младший научный сотрудник, отделение детской кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, e-mail: keo@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8121-8287>.

Information on author contributions

Dzhaffarova O.Yu., Svintsova L.I. – study idea and concept, manuscript editing; Svyazov E.A. – surgical treatment; Smorgon A.V. – instrumental examinations; Yakimova E.V. – material collection and processing, text writing; Kartofeleva E.O. – material collection and processing.

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

Information about the authors

Evgenia V. Yakimova, Junior Research Scientist, Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: Evgenia@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0009-0001-5928-949X>.

Olga Yu. Dzhaffarova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: oyd@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3947-4903>.

Liliya I. Svintsova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: lis@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2056-4060>.

Andrey V. Smorgon, Junior Research Scientist, Laboratory of Ultrasound and Functional Research Methods, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: sav@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6531-7223>.

Evgeniy A. Svyazov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Cardiac Surgery Department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: sea@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0486-3212>.

Elena O. Kartofeleva, Junior Research Scientist, Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: keo@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8121-8287>.

Поступила 12.05.2025;
рецензия получена 25.07.2025;
принята к публикации 03.09.2025.

Received 12.05.2025;
review received 25.07.2025;
accepted for publication 03.09.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-131-139>
УДК 616.98:578.834.1]-036.21+616.24-002.2-006.6]-073.756.8-052

Перфузионная компьютерная томография в дифференциальной диагностике участков легочной консолидации поствоспалительной и злокачественной этиологии у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию

Хафизов М.М., Байков Д.Э., Ахмадеева Л.Р.

Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (БГМУ Минздрава России), 450008, Российская Федерация, Уфа, ул. Ленина, 3

Аннотация

Введение. Пандемия COVID-19 обусловила рост числа пациентов с персистирующими легочными изменениями, у которых в течение длительного времени сохраняются зоны легочной консолидации. При этом стандартная компьютерная томография (КТ), оставаясь ведущим методом диагностики, обладает ограниченной возможностью в дифференциации доброкачественных и злокачественных процессов, так как их рентгенологические признаки часто неспецифичны. В последнее время в связи с доступностью новых технологий в лучевой диагностике появилась возможность оценить состояние регионарного кровотока в различных органах и тканях путем проведения специальных (перфузионных) исследований с помощью КТ и магнитно-резонансной томографии.

Цель исследования: определить диагностическую значимость таких количественных параметров перфузионной КТ, как скорость кровотока (blood flow, BF), объем кровотока (blood volume, BV), проницаемость сосудов (permeability solution, PS), среднее время прохождения контрастного вещества (mean transit time, MTT), время до пикового накопления контрастного вещества (time to peak, TTP) в дифференциации поствоспалительных и злокачественных участков легочной консолидации у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию.

Материал и методы. В ретроспективное когортное исследование включена группа пациентов ($n = 41$) в возрасте от 18 до 75 лет, имеющих в анамнезе COVID-19-ассоциированную пневмонию, подтвержденную положительными результатами ПЦР-теста, с сохраняющимися клиническими проявлениями постковидного синдрома спустя 12 нед. после выписки из стационара. На этапе углубленной диспансеризации всем пациентам выполнена КТ органов грудной клетки, при которой были выявлены участки консолидации легочной паренхимы размером более 1 см, не поддающиеся однозначной дифференциальной диагностике между поствоспалительными и неопластическими изменениями по данным нативной и контрастной КТ. Перфузионная КТ выполнялась по низкодозному протоколу (100 кВ, 200 мА) на 128-срезовом компьютерном томографе GE Optima CT660 с внутривенным введением йодсодержащего контраста в объеме 50–60 мл, со скоростью введения 4,0 мл/с. Толщина среза составляла 5 мм при длительности сканирования 45–50 с.

Результаты. Выявлены статистически значимые различия показателей проницаемости сосудистой стенки и времени до пикового накопления контрастного вещества в участках консолидации неопластического и поствоспалительного характера: PS – 13,54 (5,71; 66,01) мл/100 г/мин; TTP – 11,57 (7,19; 15,71) с против 5,30 (1,90; 10,63) мл/100 г/мин; 32,55 (15,83; 38,28) с соответственно. Логистический регрессионный анализ подтвердил высокую диагностическую эффективность модели, включающей ковариаты PS и TTP: площадь под ROC-кривой (AUC) – 87,5%, чувствительность – 80%, специфичность – 81,3%. Показатель TTP продемонстрировал наибольший вклад в дифференциацию изменений: $p = 0,004$; отношение шансов (ОШ) = 0,888; 95% доверительный интервал (ДИ) ОШ (0,81989; 0,96254), тогда как PS имел умеренную значимость: $p = 0,075$; ОШ = 1,057; 95% ДИ ОШ (0,99445; 1,12421).

Заключение. Количественные показатели проницаемости сосудов и времени достижения пика контрастирования обладают статистически значимой диагностической ценностью по сравнению с другими показателями, такими как скорость и объем кровотока, среднее время прохождения контрастного вещества, и их повышение может выступать в качестве предикторов характера легочной консолидации.

Ключевые слова:	перфузионная компьютерная томография; дифференциальная диагностика участков легочной консолидации; злокачественные образования легких.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	проводимое научное исследование соответствует общепринятым нормам морали, требованиям соблюдения прав, интересов и личного достоинства, не представляет риска для лиц, принимающих участие в исследовании, согласно заключению этического комитета Башкирского государственного медицинского университета от 31.01.2024 г., протокол № 1. Всем пациентам, участвовавшим в исследовании, были разъяснены цели и методики обследования с последующим оформлением добровольного информированного согласия.
Для цитирования:	Хафизов М.М., Байков Д.Э., Ахмадеева Л.Р. Перфузионная компьютерная томография в дифференциальной диагностике участков легочной консолидации поствоспалительной и злокачественной этиологии у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):131–139. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-131-139

Perfusion computed tomography in differential diagnostics of pulmonary consolidation areas of post-inflammatory and malignant etiology in patients recovered from COVID-19-associated pneumonia

Khafizov M.M., Baikov D.E., Akhmadeeva L.R.

Bashkir State Medical University (BSMU), 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

Abstract

Introduction. The COVID-19 pandemic caused an increase in the number of patients with persistent pulmonary changes, characterized by long-term retention of areas of pulmonary consolidation. While standard computed tomography (CT) remains the primary diagnostic method, it has limited capability in differentiating between benign and malignant processes due to the nonspecific nature of their radiological features. Recently, with the advancement of new technologies in radiological imaging, it becomes possible to evaluate regional blood flow in various organs and tissues through specialized perfusion studies using CT and magnetic resonance imaging (MRI).

Aim: To assess the diagnostic significance of quantitative parameters of perfusion computed tomography, such as blood flow (BF), blood volume (BV), vascular permeability (PS), mean transit time (MTT), and time to peak (TTP), in differentiating post-inflammatory and malignant areas of pulmonary consolidation in patients recovered from COVID-19-associated pneumonia.

The retrospective cohort study included a group of patients ($n = 41$) aged 18 to 75 years with a history of COVID-19-associated pneumonia confirmed by positive PCR test results, with persistent clinical manifestations of post-COVID syndrome 12 weeks after discharge from the hospital. At the stage of in-depth clinical examination, all patients underwent CT of the chest organs, which revealed areas of lung parenchyma consolidation larger than 1 cm in size, which could not be unambiguously differentiated between post-inflammatory and neoplastic changes according to native and contrast CT. Perfusion CT was performed using a low-dose protocol (100 kV, 200 mA) on a 128-slice GE Optima CT660 computed tomography scanner with intravenous administration of 50–60 ml of iodine-containing contrast at an injection rate of 4.0 ml/s. The slice thickness was 5 mm with a scanning duration of 45–50 s.

Material and Methods. The retrospective cohort study included a group of patients ($n = 41$) aged 18 to 75 years with a history of COVID-19-associated pneumonia confirmed by positive PCR test results, who exhibited persistent clinical manifestations of post-COVID syndrome 12 weeks after hospital discharge. These patients underwent perfusion CT as a part of an in-depth clinical follow-up. All patients received a chest CT scan, which revealed areas of pulmonary parenchymal consolidation larger than 1 cm that could not be definitively differentiated between post-inflammatory and neoplastic changes based on native and contrast-enhanced CT findings. Perfusion CT was performed using a low-dose protocol (100 kV, 200 mA) on a 128-slice GE Optima CT 660 scanner with intravenous administration of an iodinated contrast agent (50–60 mL) at an injection rate of 4.0 mL/s. The slice thickness was 5 mm, and the scan duration was 45–50 seconds.

Results. Statistically significant differences were found in vascular wall permeability and time to peak contrast enhancement between neoplastic and post-inflammatory consolidation areas: PS was 13.54 (5.71; 66.01) mL/100 g/min and TTP was 11.57 (7.19; 15.71)

seconds for neoplastic lesions, compared to 5.30 (1.90; 10.63) mL/100 g/min and 32.55 (15.83; 38.28) seconds, respectively, for post-inflammatory lesions. Logistic regression analysis confirmed the high diagnostic efficacy of the model incorporating PS and TTP: the area under the ROC curve (AUC) was 87.5%, sensitivity was 80%, and specificity was 81.3%. TTP demonstrated the greatest contribution to differentiating the lesions: $p = 0.004$; OR = 0.888; 95% CI OR (0.81989; 0.96254), while PS showed moderate significance: $p = 0.075$; OR = 1.057; 95% CI OR (0.99445; 1.12421).

Conclusion. Quantitative parameters of vascular permeability and time to peak contrast enhancement have significant, statistically reliable diagnostic value compared to other parameters such as blood flow rate, blood volume, and mean transit time of the contrast agent. These parameters can serve for the differential assessment of pulmonary consolidation characteristics.

Keywords:	perfusion computed tomography; differential diagnosis of pulmonary consolidation areas; malignant lung lesions.
Funding:	the study was conducted without financial support from grants, public, non-profit, or commercial organizations.
Compliance with ethical standards:	the research complies with universally accepted moral standards, safeguards the rights, interests, and dignity of participants, and posed no risks to individuals involved, as confirmed by the Ethics Committee of Bashkir State Medical University (Protocol No. 1, January 31, 2024). All patients received detailed explanations of the study's aim and procedures and provided written informed consent.
For citation:	Khafizov M.M., Baikov D.E., Akhmadeeva L.R. Perfusion computed tomography in differential diagnostics of pulmonary consolidation areas of post-inflammatory and malignant etiology in patients recovered from COVID-19-associated pneumonia. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):131–139. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-131-139

Введение

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, и массовое применение компьютерной томографии (КТ) в оценке состояния легочной паренхимы привели к обнаружению значительного количества пациентов с выявленными и длительно сохраняющимися участками легочной консолидации после перенесенной пневмонии. Согласно исследованию, посвященному последующей визуализации после госпитализации по поводу SARS-CoV-2, MERS или гриппозной пневмонии с медианой наблюдения 3 мес., в котором анализировалось 60 серий компьютерных томограмм органов грудной клетки, доля воспалительных осложнений составила 50% (зоны «матового стекла» или консолидации) во время наблюдения. Фиброзные последствия (ретикулярные изменения, нарушение архитектоники паренхимы легких, утолщение междольковых перегородок, тракционные бронхоэктазы или зоны «сотового легкого») оценивались в 29% [1]. В исследовании D. Caruso и соавт. (2021) при 6-месячном наблюдении 118 пациентов на КТ органов грудной клетки лишь у 28% отсутствовали какие-либо изменения в легких, у 72% имелись фиброзоподобные изменения, у 42% – зоны «матового стекла», а зоны консолидации наблюдались у 2% пациентов [2].

Согласно данным КТ, существует несколько вариантов поражения легких при COVID-19, одним из которых является уменьшение объема поражения с нарастанием консолидации и формированием типичной картины organizing pneumonia. Стандартная КТ высокого разрешения, являясь золотым стандартом в первичной диагностике патологий легочной ткани, демонстрирует высокую чувствительность в обнаружении очаговых изменений (например, очагов, инфильтратов, участков консолидации). Однако ее специфичность в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных процессов остается ограниченной. Это связано с тем, что визуализируемые рентгенологические признаки (размер,

форма, плотность, структура и контуры) могут наблюдаться в разных нозологиях. Как показало исследование Z. Zheng и соавт. (2012), рентгенологические данные о фокальной organizing pneumonia неспецифичны, и эту форму organizing pneumonia трудно дифференцировать от рака легкого [3]. Также некоторые аденокарциномы на ранних стадиях рентгенологически могут проявляться в виде участков пониженной пневматизации по типу «матового стекла» [4]. Стандартный подход в таких ситуациях подразумевает динамическое наблюдение и инвазивную биопсию, что приводит к увеличению сроков диагностического процесса и сопряжено с риском осложнений, таких как кровотечение или пневмоторакс, что ограничивает ее широкое применение [7].

Кроме того, пневмония, выступая ключевым клиническим маркером COVID-19, стала основанием для широкого внедрения КТ в диагностическую практику, что привело к частому выявлению сопутствующих патологий, характеристики которых не всегда позволяют однозначно отличить воспалительные процессы от опухолевых. Подобные диагностические сложности обусловлены сходством некоторых рентгенологических признаков при этих состояниях, особенно в случаях одновременного наличия нескольких патологических изменений [5, 6]. Для преодоления этих ограничений применяются дополнительные методы: контрастное усиление для оценки васкуляризации очага, динамическое наблюдение.

В последние годы КТ-перфузия широко используется в клинической практике и способна предоставить не только морфологические характеристики, но и более подробную функциональную или метаболическую информацию для диагностики и дифференциации поражений легких [8]. В этом контексте перфузионная КТ является новым инструментом визуализации, который предоставляет как качественную, так и количественную информацию об ангиогенезе опухоли [9]. Однако имеющиеся публикации по данной теме немногочисленны, а изученные показатели

в основном сосредоточены на критериях, оценивающих макрогемодинамику (объем и скорость кровотока), что в большей степени характеризует состояния окклюзии / стеноза магистральных артерий, и не всегда способны точно характеризовать состояние патологического неопластического ангиогенеза при новообразованиях. Также не определена диагностическая ценность тех или иных перфузионных параметров, а выявленные результаты имеют широкий диапазон значений. Повышение диагностической ценности метода требует расширения спектра анализируемых параметров, способных оценить структурные и функциональные особенности микроциркуляторного русла, определение их информативности. Это позволит точнее дифференцировать природу патологических изменений, особенно в случаях, когда традиционные методы визуализации оказываются неспецифичными, сократить сроки диагностики и скорректировать последующую тактику ведения данных пациентов.

Цель исследования: оценка диагностической значимости количественных параметров перфузионной КТ в дифференциации поствоспалительных и злокачественных участков легочной консолидации у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, с последующей верификацией результатов методами гистопатологического анализа.

Материал и методы

В ретроспективном когортном исследовании перфузионная КТ была выполнена 41 пациенту в возрасте от 18 до 75 лет, у которых в анамнезе имелась COVID-19-ассоциированная пневмония, подтвержденная положительными результатами ПЦР-теста, с длительностью госпитализации в остром периоде от 14 до 28 сут, с применением респираторной поддержки (40,8% – кислородотерапия, 18,3% – искусственная вентиляция легких), сохраняющимися клиническими проявлениями постковидного синдрома (одышка, гипоксия, кашель) спустя 12 нед. после выписки из стационара (табл. 1). Клинический материал был набран в период с июня 2021 г. по декабрь 2023 г.

Критерии включения: наличие у пациентов персистирующих участков легочной консолидации, согласно данным КТ; отсутствие динамики через 3 мес.; отсутствие противопоказаний для введения йодсодержащих водорастворимых рентгеноконтрастных препаратов; предоставление пациентами письменного информированного согласия на выполнение исследования; возраст участников мужского и женского пола старше 18 лет на момент подписания информированного согласия (верхняя возрастная граница не установлена).

Критерии исключения: возраст пациентов моложе 18 лет; наличие у пациентов участков легочной консолидации диаметром менее 1 см; отказ пациентов предоставить письменное информированное согласие; ненадлежащее качество полученных КТ-изображений (неинформативность перфузионных карт ввиду наличия выраженных двигательных артефактов; наличие металлоконструкций, создающих массивные радиальные артефакты); наличие у пациентов аллергической реакции на йодсодержащие контрастные препараты, тяжелой легочно-артериальной гипертензии, симптомов острой респираторной инфекции, пороков сердца, сопровождающихся сбросом крови справа налево; наличие тромбозов легочной артерии, поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани; обострение сопутствующих

заболеваний. В исследование также не вошли пациенты женского пола с беременностью, подозревающие, либо планирующие беременность.

Исследования проводились на 128-срезовом компьютерном томографе GE Optima CT660. На начальном этапе выполнялось нативное сканирование грудной клетки в режиме пониженной лучевой нагрузки с параметрами: напряжение – 100 кВ, сила тока – 200 мА, ширина среза 1,25 мм, коллимация – 4 × 5 мм, скорость перемещения стола – 25 мм за 0,5 с на один оборот трубки. Пациент располагался на спине с руками, поднятыми над головой. Границы исследования определялись на топограммах от яремной вырезки до легочных синусов. У каждого пациента анализировался один участок консолидации. При наличии множественных изменений выбирался участок наибольших размеров. Анализировались характеристики участков консолидации: локализация, размеры, структура, плотность, состояние окружающих тканей и плевры.

На втором этапе проводилась перфузионная КТ с внутривенным болюсным введением йодсодержащего контраста в объеме 50 мл с концентрацией активного вещества 370 мг/мл или 60 мл с концентрацией активного вещества 350 мг/мл, со скоростью введения 4,0 мл/с. Для снижения лучевой нагрузки использовались модифицированные параметры трубки (100 кВ, 200 мА) с применением итеративных реконструкций. Толщина среза составляла 5 мм при длительности серии 45–50 с, эффективная доза облучения – $8,2 \pm 1,9$ мЗв. Во время процедуры пациент сохранял неподвижное положение на спине с фиксацией рук, что минимизировало артефакты. Для уменьшения влияния дыхания рекомендовалось поверхностное дыхание без глубоких вдохов.

Визуальная обработка данных осуществлялась в приложении CT Perfusion 4D (Advantage Workstation). Выделялись две эллипсовидные зоны интереса (1 см в диаметре): в крупной артерии и патологическом очаге с акцентом на наиболее активные участки при его гетерогенности. После построения перфузионных карт анализировались следующие показатели:

- скорость кровотока (blood flow, BF, мл/100 г/мин) – показатель скорости, с которой определенный объем крови проходит через единицу массы легочной ткани за единицу времени;
- объем кровотока (blood volume, BV, мл/100 г) – показатель объема крови, проходящего в единицу массы ткани;
- проницаемость сосудов (PS, мл/100 г/мин) – коэффициент проницаемости сосудов, отражающий общую диффузию через эндотелий капилляров;
- среднее время транзита крови (MTT, с) – среднее время, за которое кровь проходит по сосудистому руслу выбранной зоны интереса;
- время до пика (time to peak, TTP, с) – время, необходимое для достижения наибольшей концентрации контрастного вещества в тканях.

Верификация данных перфузионной КТ осуществлялась путем сравнения с гистологическим заключением, полученным после трансторакальной трепанобиопсии, хирургических вмешательств на легких и браш-биопсии при проведении бронхоскопии.

Статистическая обработка данных была проведена в пакетах программ STATISTICA 12.0 и JAMOVI 2.6.17. Количественные показатели были представлены медианой и межквартильным интервалом, Me (Q1; Q3). Для оцен-

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов, вошедших в исследование

Table 1. Clinical characteristics of patients included in the study

Возраст, лет	Респираторная поддержка		
	Не применялась	Искусственная вентиляция легких	Кислородотерапия
18–44	67,7%	0%	33,3%
45–59	46,2%	15,3%	38,5%
60–75	32,0%	24%	44%

Таблица 2. Распределение обследуемых пациентов по нозологии патологических процессов в легких

Table 2. Distribution of patients by nosological classification of pathological lung processes

Нозологическая форма	Количество участков консолидации
Объемные образования	
Аденокарцинома	9
Плоскоклеточный рак	6
Мелкоклеточный рак	8
Метастазы	2
Итого	25
Поствоспалительные изменения	
Пневмосклероз	5
Пневмофиброз	11
Итого	16

Таблица 3. Значения количественных показателей перфузии в участках консолидации поствоспалительного и неопластического характера

Table 3. Quantitative perfusion values in areas of post-inflammatory and neoplastic consolidation

Показатели КТ-перфузии	Участки консолидации поствоспалительного характера	Участки консолидации неопластического характера	p-value
BF, мл/100 г/мин	97,6 (54,3; 177,5)	100 (73,9; 162,2)	0,702
BV, мл/100 г	4,39 (3,85; 10,95)	4,3 (2,47; 8,68)	0,748
MTT, с	3,01 (2,58; 5,07)	3,54 (2,24; 6,10)	0,640
PS, мл/100г/мин	5,30 (1,90; 10,63)	13,54 (5,71; 66,01)	0,007
TTP, с	32,55 (15,83; 38,28)	11,57 (7,19; 15,71)	0,0004

Примечание: BF (blood flow) – скорость кровотока, BV (blood volume) – объем кровотока, PS (permeability solution) – проницаемость сосудов, MTT (mean transit time) – среднее время прохождения контрастного вещества, TTP (time to peak) – время до пикового накопления контрастного вещества.

ки значимости различий количественных показателей в 2 независимых группах был применен критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез (p) составлял 0,05. Для оценки диагностического потенциала перфузионной КТ в дифференциальной диагностике участков легочной консолидации поствоспалительной и злокачественной этиологии построена модель логистической регрессии, проведен ее ROC-анализ.

Результаты

Количество мужчин составило 61% ($n = 25$) от общего числа пациентов, средний возраст пациентов – 59,4 года. Основными жалобами обследуемых пациентов ($n = 41$) являлись: длительный продуктивный кашель (84,2%), одышка при умеренной физической нагрузке (76,7%), повышенная утомляемость (68,3%), периодический субфебрилитет (22,5%). Все пациенты прошли углубленную диспансеризацию, где им выполнялась КТ органов грудной клетки, при которой были выявлены участки консолидации легочной паренхимы размерами более 1 см, не поддающиеся дифференциальной диагностике между поствоспалительными и неопластическими изменениями, по данным нативной и контрастной КТ. Средние размеры зон консолидации у обследуемых пациентов варьировались от 2 до 4 см в минимальном поперечном размере, в то время как максимальные размеры достигали 8–10 см, что наиболее часто встречалось у пациентов с тяжелой формой перенесенного заболевания, а

также у пациентов старших возрастных групп. После выполнения перфузионной КТ с внутривенным болюсным введением йодсодержащего контрастного вещества и сопоставления с результатами гистологического исследования (табл. 2) был проведен сравнительный анализ параметров КТ-перфузии у пациентов с зонами легочной консолидации поствоспалительного и неопластического характера (табл. 3).

Участки консолидации неопластического характера представлены аденокарциномой, плоскоклеточным и мелкоклеточным раком, а также легочными метастазами светлоклеточного рака почки, а участки консолидации поствоспалительного характера – участками пневмофиброза.

Представленные данные КТ-перфузии статистически значимо различаются в параметрах микроциркуляции между поствоспалительными и неопластическими зонами легочной консолидации у пациентов, перенесших атипичную пневмонию. Для оценки значимости влияния показателей PS и TTP на характер участков легочной консолидации поствоспалительной и злокачественной этиологии при перфузионной КТ построена модель логистической регрессии, проведен ее ROC-анализ (рис. 1). Статистическая значимость модели в целом составила $p = 0,00004$; коэффициент псевдодетерминации – $R^2N = 0,53$. Предикторы PS и TTP некоррелированы. Значения коэффициентов модели приведены в таблице 4.

Прогностические характеристики модели были следующими: точность – 80,5%, специфичность – 81,3%, чув-

Таблица 4. Коэффициенты модели логистической регрессии, отношения шансов и их 95% доверительные интервалы

Table 4. Logistic regression model coefficients, OR and 95% CI OR

Предиктор	Вес	SE	Z	p	Отношение шансов	95% доверительный интервал	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Константа	1,8230	0,84825	2,14919	0,0316194	6,19074	1,17411	32,64201
PS	0,0557	0,03129	1,78197	0,0747546	1,05734	0,99445	1,12421
TTP	–0,118	0,04092	–2,8930	0,0038164	0,88836	0,81989	0,96254

Примечание: PS (permeability solution) – проницаемость сосудов, TTP (time to peak) – время до пикового накопления контрастного вещества.

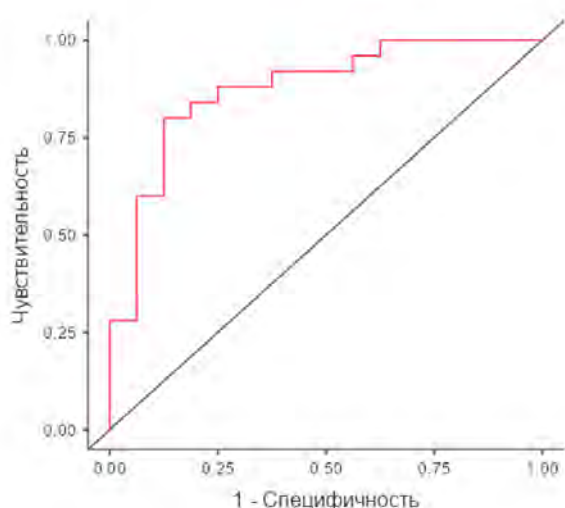


Рис. 1. ROC-кривая модели логистической регрессии результатов перфузионной компьютерной томографии легких в дифференциации поствоспалительных и неопластических изменений в легких
Fig. 1. ROC-curve of the logistic regression model of pulmonary perfusion CT in differentiating post-inflammatory and neoplastic changes in the lungs

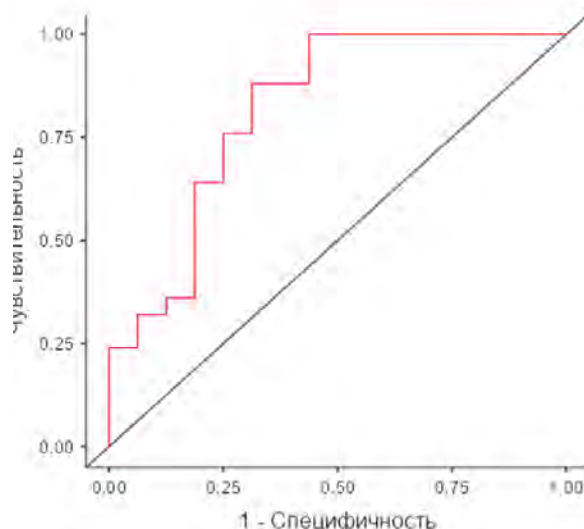


Рис. 2. ROC-кривая однофакторной модели логистической регрессии показателя TTP при перфузионной компьютерной томографии легких в дифференциации поствоспалительных и неопластических изменений в легких
Fig. 2. ROC curve of the single-factor logistic regression model for assessing the TTP parameter in pulmonary CT perfusion to differentiate between post-inflammatory and neoplastic lung changes

ствительность – 80,0%, AUC – 87,5%.

В силу высокой мультиколлинеарности набора таких параметров перфузионной КТ, как BF, BV, PS, MTT и TTP, включать их все в модель логистической регрессии было бы некорректным, хотя формально это повысило бы прогностические и информационные метрики модели. Статистически значимых различий в показателях BF и MTT не выявлено. Это ограничивает диагностическую ценность данных параметров для дифференциации участков легочной консолидации.

Для отдельной оценки чувствительности и специфичности самого информативного в дифференциальной диагностике участков легочной консолидации поствоспалительной и злокачественной этиологии показателя TTP также построена модель логистической регрессии, проведен ее ROC-анализ (рис. 2).

Согласно результатам ROC-анализа, показатель TTP обладает хорошей диагностической эффективностью в дифференциации злокачественных и поствоспалительных изменений, о чем свидетельствуют AUC – 0,8175, чувствительность – 72%, специфичность – 75%. Таким образом, анализ изменений показателей TTP и PS обеспечивает дифференциально-диагностическое качество КТ-перфузии.

На рисунке 3 представлены перфузионные карты участков консолидации поствоспалительного характера с низкими показателями PS и высокими значениями TTP. На рисунке 4 продемонстрировано злокачественное образование с характерным повышением PS и сокращени-

ем TTP.

Обсуждение

Показатели проницаемости сосудов (PS) и времени до пика контрастирования (TTP) оказались наиболее информативными для разграничения неопластических и поствоспалительных изменений. Медиана PS в злокачественных очагах составила 13,54 мл / 100 г/мин против 5,30 мл / 100 г/мин при поствоспалительных изменениях ($p = 0,007$), а TTP – 11,57 с против 32,55 с соответственно ($p = 0,0004$). Статистически значимое увеличение медианы PS в неопластических участках по сравнению с поствоспалительными согласуется с известными особенностями опухолевого ангиогенеза и патофизиологией воспаления. Высокая проницаемость сосудов в участках консолидации неопластического характера может быть обусловлена патологическим неоангиогенезом и нарушением целостности эндотелия, что характерно для злокачественных процессов. Широкий межквартильный интервал показателя проницаемости сосудов при злокачественных образованиях ($Q1 = 5,71$; $Q3 = 66,01$) может отражать гетерогенность опухолей, включая различия в степени васкуляризации и наличие некротических зон [10]. С другой стороны, эта гетерогенность опухолей создает статистически значимую неоднородность данных показателя PS. Уменьшение медианы TTP в неопластических участках по сравнению с поствоспалительными отражает ускоренное накопление контрастного вещества в опухолевой ткани. Это может быть связано с повышенной перфузи-

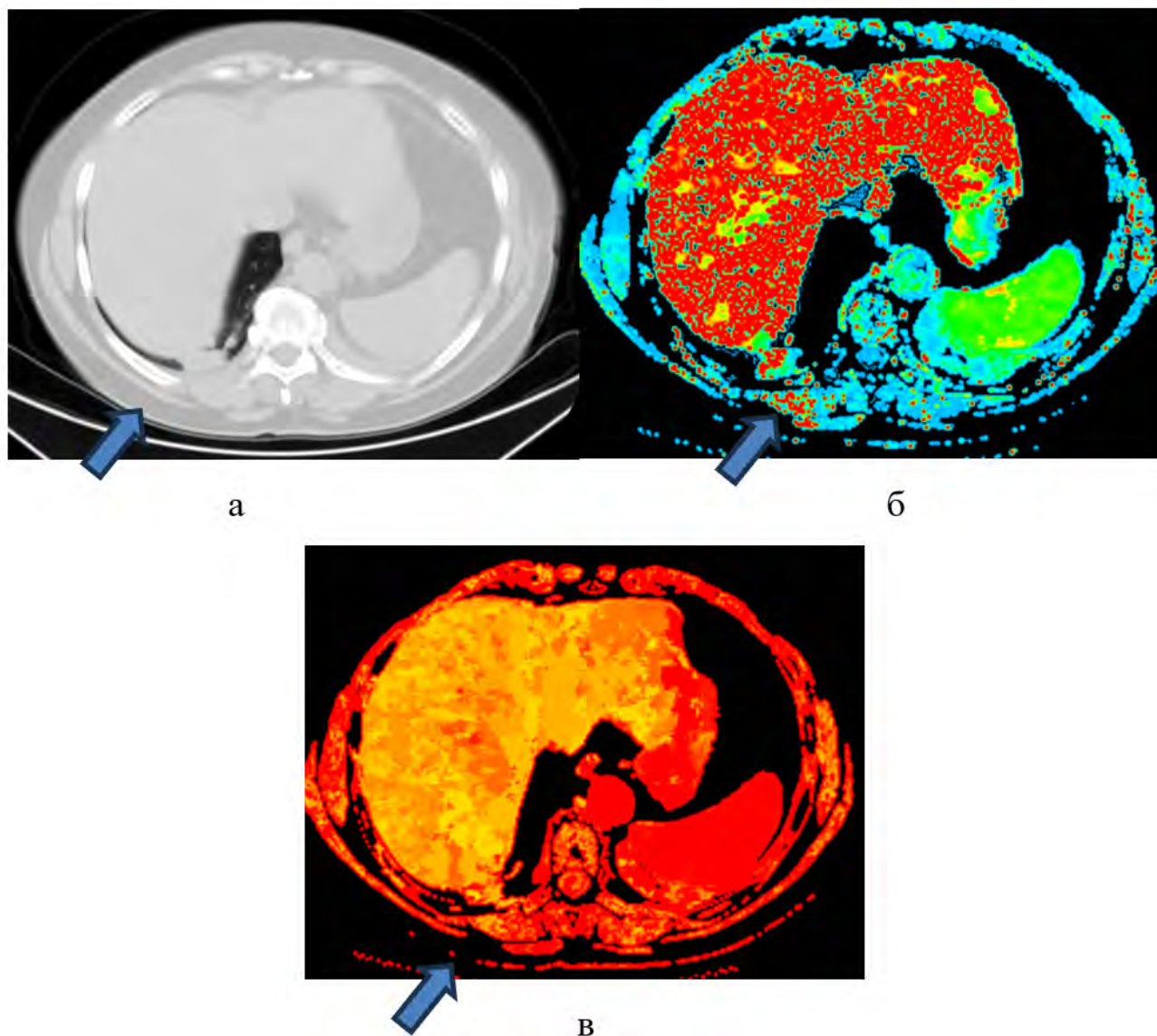


Рис. 3. Аксиальные КТ-изображения органов грудной клетки, участок консолидации поствоспалительного характера в S10 нижней доли правого легкого: а – нативная компьютерная томография, б – цветовая перфузионная карта показателя проницаемости сосудов, в – цветовая перфузионная карта показателя времени до пикового накопления контрастного вещества

Fig. 3. Axial CT images of the chest demonstrating a post-inflammatory consolidation in segment S10 of the right lower lung lobe: а – non-contrast CT, б – color perfusion map of vascular permeability, в – color perfusion map of time to peak contrast enhancement

ей и артериовенозным шунтированием, типичным для злокачественных новообразований. Результаты исследования согласуются с данными, полученными в работе Н.И. Сергеевой и соавт., в которой выявлено, что временные показатели (ТТР) играют ключевую роль, в то время как скорость (BF) и объем кровотока (BV) требуют комплексной интерпретации в сочетании с проницаемостью (PS) и данными нативной / контрастной КТ [12]. Кроме того, в исследовании также указана необходимость накопления клинических наблюдений для формирования более четких критериев, особенно в контексте гетерогенности опухолевых процессов и вариабельности физиологических условий, что ограничивает однозначную интерпретацию отдельных параметров. Это подтверждает важность мультимодального подхода и дальнейших исследований для оптимизации алгоритмов диагностики.

Таким образом, несмотря на преимущества КТ в диагностике вирусных пневмоний, рентгенологические

признаки COVID-19 могут совпадать с проявлениями других инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний. Особую сложность представляет дифференциальная диагностика участков консолидации при нативном КТ, так как их рентгенологические характеристики могут быть схожи с объемными образованиями, что затрудняет интерпретацию. В основе неопластических процессов лежит опухолевый неоангиогенез, приводящий к изменению сосудов и их повышенной проницаемости [11]. Использование методов, определяющих характер накопления контраста в зонах интереса, позволяет определить природу легочной консолидации. К таким методам относится перфузионная КТ легких. Перфузионная КТ демонстрирует высокий потенциал в расширении возможностей традиционной диагностики за счет детального анализа кровоснабжения тканей. Это особенно актуально в условиях, когда рентгенологические признаки различных заболеваний могут быть визуально схожи. Перфузи-

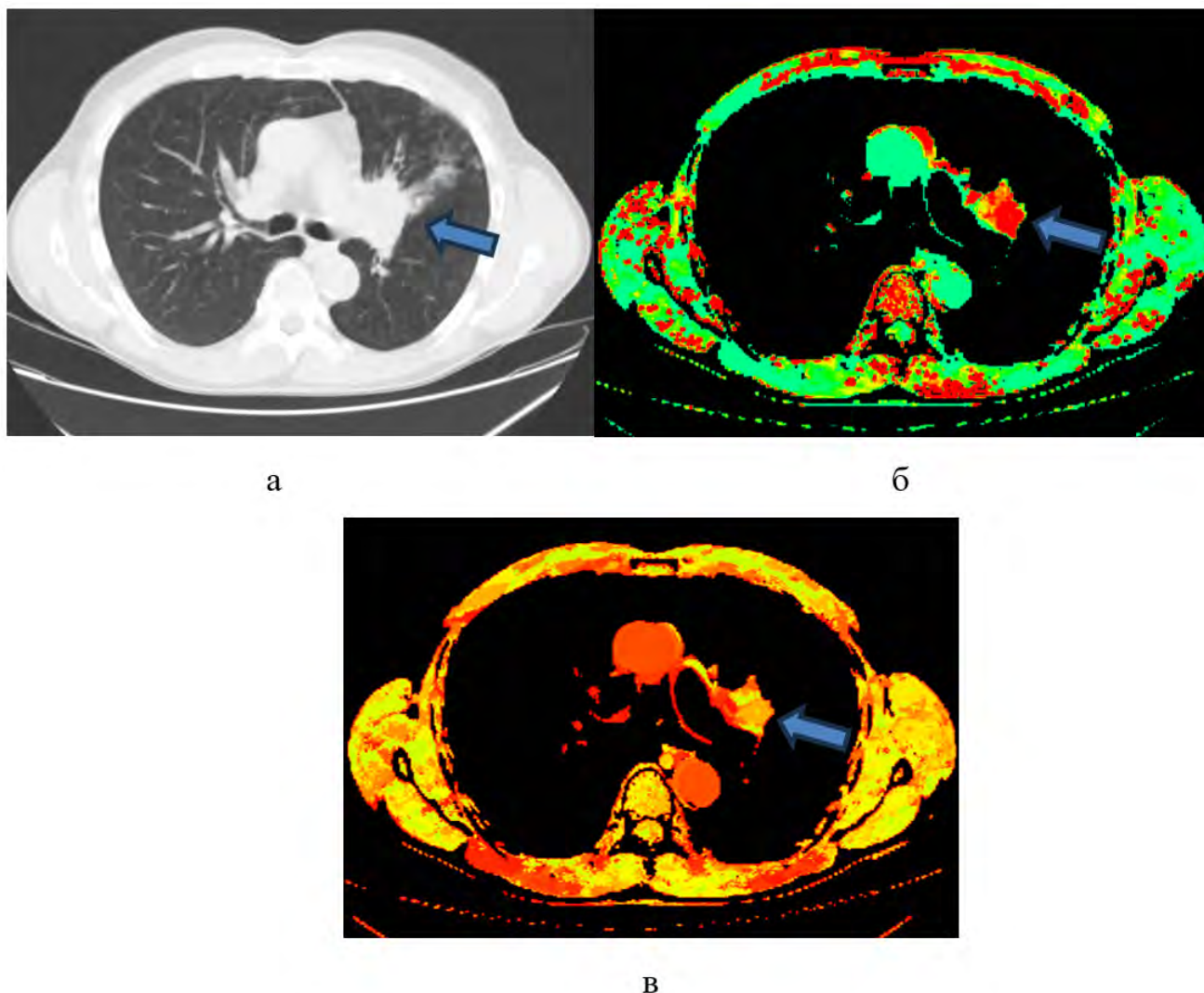


Рис. 4. Аксиальные КТ-изображения органов грудной клетки, участок консолидации злокачественного характера в S3 верхней доли левого легкого: а – нативная компьютерная томография, б – цветовая перфузионная карта показателя проницаемости сосудов, в – цветовая перфузионная карта показателя времени до пикового накопления контрастного вещества

Fig. 4. Axial CT images of the chest demonstrating a malignant consolidation in segment S3 of the left upper lung lobe: а – non-contrast CT, б – color perfusion map of vascular permeability, в – color perfusion map of time to peak contrast enhancement

онная КТ позволяет выявить не только морфологические изменения, но и функциональные аспекты кровоснабжения, что является важным для эффективной диагностики. Обобщенные данные свидетельствуют о том, что рак легкого имеет более высокую перфузию и проницаемость, чем доброкачественные поражения [8]. В работе K. Kundu и соавт. (2024) также продемонстрировано, что значения, полученные при КТ-перфузии, могут быть использованы для дифференциации доброкачественных и злокачественных очаговых поражений паренхимы легких [7]. Данное исследование подтверждает высокую эффективность перфузионной КТ в определении природы легочной консолидации, выявлении неопластических изменений на основании характеристик кровотока.

Несмотря на общую эффективность метода, были установлены случаи, когда высокие показатели перфузии не всегда однозначно указывали на злокачественность процесса, что подчеркивает необходимость комплексного подхода к диагностике. Результаты исследования демонстрируют наличие характерных особенностей кровоснабжения при различных гистологических формах рака лег-

ких, что может рассматриваться как дополнительный диагностический маркер. Особое значение придается внедрению КТ-перфузии в стандартные алгоритмы обследования пациентов с легочной патологией как дополнительного инструмента в сложных случаях, требующих анализа микроциркуляторных характеристик тканей для уточнения диагноза. Полученные данные обосновывают целесообразность расширения применения этой методики в клинической практике, прежде всего, при выявлении объемных образований или получении противоречивых результатов лучевой диагностики.

Ограничениями проведенного исследования являются малое количество обследованных пациентов и высокая неоднородность данных. Так, критерий Манна – Уитни выявил статистически значимые различия показателя PS в группах с неопластическими и поствоспалительными изменениями только благодаря значительному повышению этого показателя всего у трех из 25 пациентов в группе со злокачественными изменениями в легких.

Заключение

Проведенное исследование подтвердило, что перфузионная КТ является эффективным инструментом дифференциальной диагностики злокачественных и поствоспалительных изменений легких у пациентов после перенесенной COVID-19-ассоциированной пневмонии. Ключевыми диагностическими параметрами стали время до пика контрастирования и проницаемость сосудов, отражающие особенности опухолевой микроциркуляции. Несмотря на ограниченную выборку ($n = 41$) и гетерогенность данных, результаты демонстрируют потенциал метода для снижения потребности в инвазивных проце-

дурах, особенно в случаях неоднозначной визуализации. Разработанная рентгенологическая семиотика, основанная на анализе перфузионных показателей, может быть применена не только к постковидным изменениям, но и к другим пневмониям вирусной этиологии, что расширяет ее клиническую значимость. Для внедрения перфузионной КТ в рутинную практику необходимы дальнейшие исследования с большими когортами, направленные на стандартизацию критериев и учет индивидуальных физиологических особенностей пациентов.

Литература / References

- Fabbri L., Moss S., Khan F.A., Chi W., Xia J., Robinson K. et al. Parenchymal lung abnormalities following hospitalisation for COVID-19 and viral pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2023;78(2):191–201. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218275>.
- Caruso D., Guido G., Zerunian M., Polidori T., Lucertini E., Pucciarelli F. et al. Post-acute sequelae of COVID-19 pneumonia: Six-month chest CT follow-up. *Radiology*. 2021;301(2):E396–E405. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021210834>.
- Zheng Z., Pan Y., Song C., Wei H., Wu S., Wei X. et al. Focal organizing pneumonia mimicking lung cancer: a surgeon's view. *Am. Surg.* 2012;78(1):133–137. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22273330/> (09.07.2025).
- Chen M.L., Wei Y.Y., Li X.T., Qi L.P., Sun Y.S. Low-dose spectral CT perfusion imaging of lung cancer quantitative analysis in different pathological subtypes. *Transl. Cancer Res.* 2021;10(6):2841–2848. <https://doi.org/10.21037/tcr-20-3479>.
- Zhang H., Han H., He T., Labbe K.E., Hernandez A.V., Chen H. et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19-infected cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2021;113(4):371–380. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa168>.
- Guarnera A., Santini E., Podda P. COVID-19 pneumonia and lung cancer: A challenge for the radiologist review of the main radiological features, differential diagnosis and overlapping pathologies. *Tomography*. 2022;8(1):513–528. <https://doi.org/10.3390/tomography8010041>.
- Kundu K., Kumar A., Malik R., Sarawagi R., Khurana A., Sharma J. et al. The role of CT perfusion in differentiating benign versus malignant focal pulmonary lesions. *Cureus*. 2024;16(7):e63618. <https://doi.org/10.7759/cureus.63618>.
- Huang C., Liang J., Lei X., Xu X., Xiao Z., Luo L. Diagnostic performance of perfusion computed tomography for differentiating lung cancer from benign lesions: a meta-analysis. *Med. Sci. Monit.* 2019;25:3485–3494. <https://doi.org/10.12659/MSM.914206>.
- García-Figueiras R., Goh V.J., Padhani A.R., Baleato-González S., Garrido M., León L. et al. CT perfusion in oncologic imaging: a useful tool? *AJR Am. J. Roentgenol.* 2013;200(1):8–19. <https://doi.org/10.2214/AJR.11.8476>.
- Li Y., Yang Z.G., Chen T.W., Chen H.J., Sun J.Y., Lu Y.R. Peripheral lung carcinoma: correlation of angiogenesis and first-pass perfusion parameters of 64-detector row CT. *Lung Cancer*. 2008;61(1):44–53. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.10.021>.
- Кораблев Р.В., Васильев А.Г. Неоангиогенез и опухолевый рост. *Российские биомедицинские исследования*. 2017;2(4):3–10. <https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research/article/view/544>.
- Korablev R.V., Vasiliev A.G. Neoangiogenesis and tumor growth. *Russian Biomedical Research*. 2017;2(4):3–10. (In Russ.). <https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research/article/view/544>.
- Сергеев Н.И., Измайлов Т.Р., Котляров П.М., Лагуева И.Д., Солодкий В.А. Перфузионная компьютерная томография в определении природы очаговой патологии легких: клинический и статистический анализ. *Сибирский онкологический журнал*. 2020;19(4):24–32. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-4-24-32>.
- Sergeev N.I., Izmailov T.R., Kotlyarov P.M., Lagkueva I.D., Solodky V.A. Perfusion computed tomography in determining the nature of focal pulmonary lesions: clinical and statistic analysis. *Siberian Journal of Oncology*. 2020;19(4):24–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-4-24-32>.

Информация о вкладе авторов

Хафизов М.М. – литературный обзор, сбор материала, статистическая оценка полученных результатов, написание текста рукописи. Байков Д.Э. – общая идея работы, формирование базы данных пациентов, критический обзор материала, утверждение окончательного варианта. Ахмадеева Л.Р. – концепция и дизайн исследования.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Хафизов Мунавис Мунависович, аспирант кафедры общей хирургии, трансплантологии и лучевой диагностики, БГМУ Минздрава России, Уфа, е-mail: munavis.khafizov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1287-814X>.

Байков Денис Энверович, д-р мед. наук, профессор кафедры общей хирургии, трансплантологии и лучевой диагностики, БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия, е-mail: d-baikov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3210-6593>.

Ахмадеева Лейна Ринатовна, д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии, БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия, е-mail: leila_ufa@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1177-6424>.

Поступила 10.03.2025;
рецензия получена 29.05.2025;
принята к публикации 05.06.2025.

Information on author contributions

Khafizov M.M. – literature review, data collection, statistical analysis of results, manuscript drafting. Baikov D.E. – study concept, patient database creation, critical review of the manuscript, final approval of the version. Akhmadeeva L.R. – study concept and design.

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

Information about the authors

Munavis M. Khafizov, Graduate Student, Department of General Surgery, Transplantology, and Radiology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, e-mail: munavis.khafizov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1287-814X>.

Denis E. Baikov, Dr. Sc. (Med.), Professor, Department of General Surgery, Transplantology, and Radiology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, e-mail: d-baikov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3210-6593>.

Leina R. Akhmadeeva, Dr. Sc. (Med.), Professor, Department of Neurology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, e-mail: leila_ufa@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1177-6424>.

Received 10.03.2025;
review received 29.05.2025;
accepted for publication 05.06.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-140-147>
УДК 616.132.13-007.64:612.824

Антеградная церебральная перфузия у пациентов с разными анатомическими вариантами брахиоцефального ствола

Панфилов Д.С., Петракова Е.А., Афанасьева Н.Л., Козлов Б.Н.

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

Аннотация

Цель: проанализировать результаты проведения антеградной перфузии головного мозга через брахиоцефальный ствол при операциях «hemiarch» у пациентов с вариантной анатомией брахиоцефального ствола.

Материал и методы. В ретроспективное исследование были включены 259 пациентов, которым было выполнено хирургическое вмешательство по поводу аневризмы восходящего отдела. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от анатомии брахиоцефального ствола: с нормальной (группа No CILCA, $n = 202$) и вариантной анатомией сосуда (группа CILCA, $n = 57$). У пациентов обеих групп проведен анализ интраоперационных и ранних послеоперационных данных, включающих оценку неврологического и когнитивного статуса.

Результаты. По данным инфракрасной спектроскопии, уровень оксигенации головного мозга у пациентов обеих групп не выходил за пределы нормальных значений в течение всей операции, включая период циркуляторного ареста (63–72%). В одном (0,49%) случае в группе с нормальной анатомией брахиоцефального ствола развился инсульт. Частота развития делириозного состояния в раннем послеоперационном периоде была выше в группе с нормальной анатомией брахиоцефального ствола – 8 (3,9%) против 1 (1,7%) случая в группе вариантной анатомии брахиоцефального ствола, но без статистически значимых различий ($p = 0,414$). Когнитивная функция в послеоперационном периоде у пациентов в группах с нормальной и вариантной анатомией брахиоцефального ствола не снижалась ниже нормального порога и составляла 25 и 23 балла соответственно ($p = 0,11$).

Выводы. Антеградная перфузия головного мозга через брахиоцефальный ствол при операциях «hemiarch» как у пациентов с нормальной, так и с вариантной анатомией брахиоцефального ствола не ухудшает когнитивный статус, снижает частоту неврологических осложнений. Данный вид перфузии является безопасным и эффективным вне зависимости от анатомических особенностей брахиоцефального ствола.

Ключевые слова:	восходящая аорта; аневризма аорты; брахиоцефальный ствол; антеградная перфузия головного мозга.
Финансирование:	работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.
Соответствие принципам этики:	данное исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), проведено в соответствии с этическими нормами, изложенными в Хельсинкской декларации 2013 г. и одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 260 от 7.02.2024 г.).
Для цитирования:	Панфилов Д.С., Петракова Е.А., Афанасьева Н.Л., Козлов Б.Н. Антеградная церебральная перфузия у пациентов с разными анатомическими вариантами брахиоцефального ствола. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):140–147. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-140-147

Antegrade cerebral perfusion in patients with different anatomical variants of the brachiocephalic trunk

Panfilov D.S., Petrakova E.A., Afanasieva N.L., Kozlov B.N.

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

Abstract

Aim: To analyze the results of antegrade brain perfusion via the brachiocephalic trunk during hemiarch surgery in patients with variant anatomy of the brachiocephalic trunk.

Material and Methods. The retrospective study included 259 patients who underwent surgery for an ascending aneurysm. The patients were divided into two groups depending on the anatomy of the brachiocephalic trunk: with normal ($n = 202$) and variant vascular anatomy ($n = 57$). Intraoperative and early postoperative data were analyzed in patients of both groups, including an assessment of neurological and cognitive status.

Results. According to infrared spectroscopy, the level of brain oxygenation in patients of both groups did not exceed normal values during the entire operation, including the period of circulatory arrest (63–72%). In 1 (0.49%) case, a stroke developed in the group with normal brachiocephalic trunk anatomy. The incidence of delirious condition in the early postoperative period was higher in the group with normal brachiocephalic trunk anatomy – 8 (3.9%) versus 1 (1.7%) cases in the group with variant brachiocephalic trunk anatomy, but without statistically significant differences ($p = 0.414$). Cognitive function in the postoperative period in patients in the groups with normal and variant brachiocephalic trunk anatomy did not decrease below the normal threshold of 25 and 23 points, respectively ($p = 0.11$).

Conclusions. Antegrade perfusion of the brain through the brachiocephalic trunk during hemiarch operations in patients with normal and variant anatomy of the brachiocephalic trunk does not worsen cognitive status, reduces the frequency of neurological complications, thus this type of perfusion is appropriate, safe and effective.

Keywords:	ascending aorta; aortic aneurysm; brachiocephalic trunk; antegrade perfusion of the brain.
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:	this study was performed in accordance with the standards of good Clinical Practice, conducted in accordance with the ethical standards set out in the Helsinki Declaration of 2013 and approved by the local Ethics Committee (Protocol No. 260 dated 7.02.2024).
For citation:	anfilov D.S., Petrakova E.A., Afanasieva N.L., Kozlov B.N. Antegrade cerebral perfusion in patients with different anatomical variants of the brachiocephalic trunk. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):140–147. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-140-147

Введение

Согласно современным рекомендациям по ведению пациентов с патологией грудной аорты, антеградная перфузия головного мозга признается оптимальным вариантом церебральной защиты при операциях с циркуляторным арестом [1, 2]. Однако до сих пор остается дискуссионным вопрос о приоритетном варианте проведения перфузионной защиты головного мозга – унилатеральном или билатеральном [3, 4]. Необходимо отметить, что в публикациях авторы зачастую не фокусируются на анатомических особенностях супрааортальных сосудов, способных оказать критическое влияние на эффективность перфузионной церебропротекции.

На сегодняшний день недостаточно информации об особенностях перфузионной защиты головного мозга в условиях вариантной анатомии сосудов дуги аорты.

Цель данного исследования: проведение анализа результатов антеградной перфузии головного мозга при протезировании восходящего отдела аорты у пациентов с различной анатомией брахиоцефального ствола.

Материал и методы

Дефиниции

CILCA (common origin of the innominate and left carotid artery) – общее устье брахиоцефального ствола и левой общей сонной артерии: 1-й тип – общее устье брахиоцефального ствола и левой общей сонной артерии, 2-й тип – отхождение устья левой общей сонной артерии от брахиоцефального ствола, 3-й тип – отхождение сосудов дуги аорты одним стволом согласно классификации K.F. Layton и соавт. [5].

Преходящий неврологический дефицит (транзиторная ишемическая атака) – эпизод неврологической дисфункции вследствие фокальной ишемии головного мозга без формирования очага инфаркта, сохраняющийся менее 24 ч.

Делирий – острое психическое расстройство, характеризующееся нарушением сознания, ориентации и внимания, часто сопровождается бредом, галлюцинациями и паранойей.

Стойкий неврологический дефицит (инсульт) – новый фокальный неврологический дефицит, сохраняющийся более 72 ч, или новое фокальное повреждение головного мозга, выявленное с помощью компьютерной томографии.

Hemiarach – резекция тубулярной части восходящей аорты с захватом малой кривизны дуги аорты с протезированием, при которой формируется открытый дистальный кривой анастомоз от проекции устья левой подключичной артерии до уровня брахиоцефального ствола.

Шкала MoCA (MoCA-тест, Montreal Cognitive Assessment) – инструмент для скрининга когнитивной дисфункции, который включает в себя оценку внимания, речи, памяти, исполнительных функций, визуально-пространственных навыков, знания предметов, ориентации и отсроченного воспроизведения символов. Тест используется для раннего выявления когнитивных нарушений, а также для определения необходимости дальнейшего обследования. При максимально возможном количестве 30 баллов нижней границей нормальных значений является ≥ 23 балла.

Исследуемая популяция

В ретроспективное исследование были включены пациенты с аневризмой восходящей аорты с нормальной и вариантной анатомией брахиоцефального ствола ($n = 259$). Критериями исключения в исследование были: расслоение любого отдела грудной аорты, аневризмы дуги и / или нисходящего отдела аорты, а также аномалии сосудов дуги аорты, кроме аномалии развития брахиоцефального ствола (аберрантная правая подключичная артерия, самостоятельное отхождение позвоночной артерии от дуги аорты, aberrантная левая подключичная артерия в сочетании с правосторонней дугой и другие).

Оперированные пациенты были разделены на две группы в зависимости от анатомии брахиоцефального ствола. Пациенты с нормальной анатомией брахиоцефального ствола составили группу No CILCA ($n = 202$), пациенты с вариантной анатомией брахиоцефального ствола сформировали группу CILCA ($n = 57$). В свою очередь группа CILCA была разделена на подгруппы в зависимости от типа отхождения левой общей сонной артерии от брахиоцефального ствола: 1-й тип CILCA ($n = 29$) и 2-й тип CILCA ($n = 28$).

Для вычисления показателей деформации, размеров грудной аорты и анатомии брахиоцефального ствола всем пациентам выполняли мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки с контрастированием. Запись исследования проводили на кардиологической гибридной системе Discovery NM/CT 570C (GE Healthcare), оснащенной рентгеновским компьютерным томографом с 64 рядами детекторов. Для контрастирования грудной аорты использовали йодсодержащее рентгеноконтрастное средство с концентрацией йода 370–400 мг йода/мл в дозе 1 мл/кг со скоростью 4–5,5 мл/с. Сканирование проводили в ретроспективном режиме ЭКГ-синхронизации для последующего реформатирования изображений в 10 фазах сердечного цикла. Параметры записи исследования: напряжение на трубке – 120 кВ, сила тока – 300–600 мА с ЭКГ-модуляцией, скорость вращения трубки – 0,4 с, питч – 0,20–0,22 (в зависимости от частоты сердечных сокращений). Изображения реконструировали по стандартным протоколам с толщиной срезов 0,625 мм. Обработку полученных изображений

проводили на рабочей станции Advantage Workstations 4.3 (GE Healthcare) с последующим измерением размеров всех отделов грудной аорты и построением объемных реконструкций. До и после введения рентгеноконтрастного средства пациентам измеряли артериальное давление по методу Короткова. Для расширенной постпроцессинговой обработки использовали данные систолической (40% фаза сердечного цикла) и диастолической (90% фаза сердечного цикла) фаз.

Всем пациентам, включенным в исследование, было проведено протезирование восходящей аорты («hemiarach»). Во всех случаях операция выполнялась через срединную стернотомию в условиях легкой гипотермии (28–30 °C) и антеградной перфузии головного мозга через брахиоцефальный ствол [6]. Антеградную перфузию головного мозга осуществляли с использованием отдельного сосудистого протеза 10 мм, вшитого в брахиоцефальный ствол по типу «конец в бок», с последующим соединением с артериальной магистралью аппарата искусственного кровообращения.

Хирургическая техника проведения антеградной перфузии головного мозга имела особенности в анализируемых группах. Перед началом циркуляторного ареста у пациентов с 1-м типом CILCA отдельно блокировали кровоток в каждой из ветвей дуги аорты, обеспечивая унilaterальную антеградную перфузию головного мозга. У пациентов со 2-м типом CILCA блокировали кровоток отдельно в левой подключичной артерии и накладывали зажим на общее устье брахиоцефального ствола и левой общей сонной артерии, осуществляя билатеральную антеградную перфузию головного мозга (рис. 1). По достижении целевой температуры инициировали циркуляторный арест нижней части тела с антеградной перфузией головного мозга. В этих условиях формировали дистальный анастомоз между аортальным протезом и дугой аорты формировали. По завершению анастомоза возобновляли искусственное кровообращение с последующим постепенным согреванием пациента. Проксимальный аортальный анастомоз, а также сочетанные (протезирование аортального клапана, аортокоронарное шунтирование) вмешательства выполняли на этом же этапе операции.

В ходе хирургического вмешательства у всех пациентов регистрировали показатели церебральной оксиметрии правого и левого полушарий (rSO₂, %) на основании значений инфракрасной спектроскопии (NIRS) с использованием аппарата INVOS 5100 (Somanetics, США) на следующих этапах операции: исходное значение, инициация искусственного кровообращения, циркуляторный арест, завершение искусственного кровообращения, окончание операции.

На госпитальном этапе послеоперационного периода регистрировали частоту развития преходящего и постоянного неврологического дефицита у пациентов обеих групп. Кроме этого, у всех пациентов до и после операции оценивали когнитивный статус, используя Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA-тест) [7]. Тест проводили на следующих этапах: при поступлении в стационар (исходные данные), а также в течение первых двух недель после проведенного хирургического вмешательства.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ STATISTICA 13.3 (США). Нормальность закона распределения количественных показателей про-

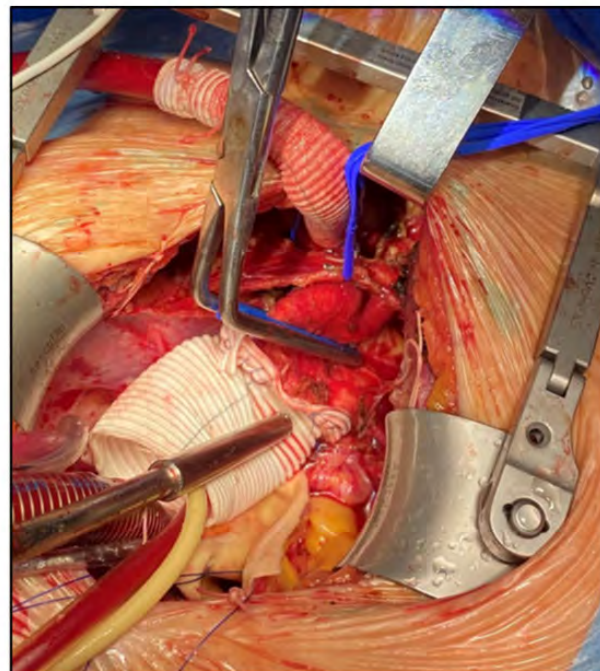
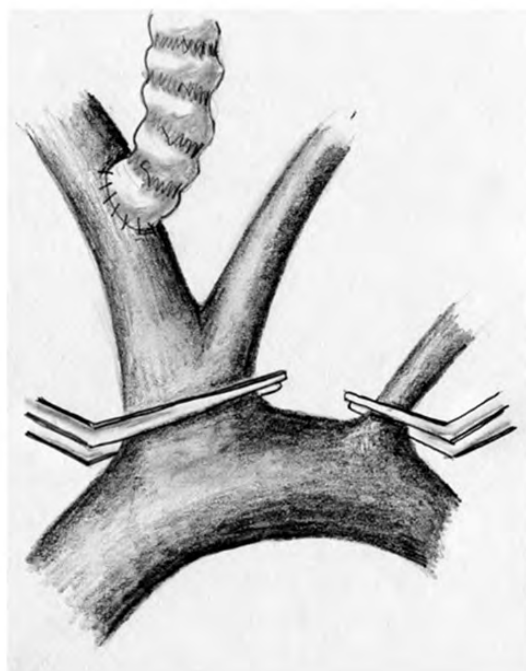


Рис. 1. Антеградная перфузия головного мозга у пациентов со 2-м типом CILCA. Слева – схема проведения церебральной перфузии, справа – интраоперационная фотография

Fig. 1. Antegrade perfusion of the brain in patients with type 2 CILCA. On the left is a diagram of cerebral perfusion, on the right is an intraoperative photograph

веряли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Непрерывные переменные представлены медианой (*Me*) и интерквартильным интервалом (*Q1*; *Q3*). Категориальные переменные представлены абсолютными и относительными (в %) частотами, *n* (%). Межгрупповое сравнение категориальных величин проводили с использованием χ^2 -критерия Пирсона или точного критерия Фишера с поправкой Йейтса. Сравнительный анализ когнитивного статуса пациентов до и после операции выполняли с помощью критерия Уилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Исследование выполнено с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика».

Результаты

Анализ церебральной оксигенации

Согласно данным инфракрасной спектроскопии, в группах CILCA и No CILCA средний уровень оксигенации головного мозга на всех этапах операции находился в пределах нормальных значений: в диапазоне от 63 до 72% (рис. 2).

Необходимо отметить, что в группе No CILCA в период циркуляторного ареста уровень церебральной оксигенации левого и правого полушарий составил 67 и 63% соответственно с уровнем межполушарной асимметрии не более 4%. В группе CILCA на аналогичном этапе вмешательства значения оксигенации левого и правого полушарий головного мозга достигли 66 и 62% соответственно. Межполушарная асимметрия в этой группе пациентов также не превышала 4%.

При этом в подгруппах CILCA наблюдалась следующая динамика: при стабильных показателях оксигенации

головного мозга на всех этапах операции в подгруппе 1-го типа CILCA в период циркуляторного ареста межполушарная асимметрия составила 6%, тогда как в подгруппе 2-го типа CILCA достигла лишь 4% порога (рис. 3).

Анализ неврологического статуса

Анализ частоты неврологических осложнений в раннем послеоперационном периоде не выявил статистически значимых различий у пациентов в группах No CILCA и CILCA (табл. 1). Однако стоит отметить, что в группе No CILCA частота развития делириозного состояния была выше относительно пациентов группы CILCA – 8 (3,9%) против 1 (1,7%) случая ($p = 0,414$).

Детальный анализ послеоперационных результатов в подгруппах CILCA выявил некоторые различия в отношении неврологического статуса оперированных пациентов (табл. 2). Так, в подгруппе 2-го типа CILCA отсутствовали эпизоды неврологической дисфункции со стороны головного мозга, в то время как в подгруппе 1-го типа CILCA были диагностированы случаи транзиторной ишемической атаки и делириозного состояния.

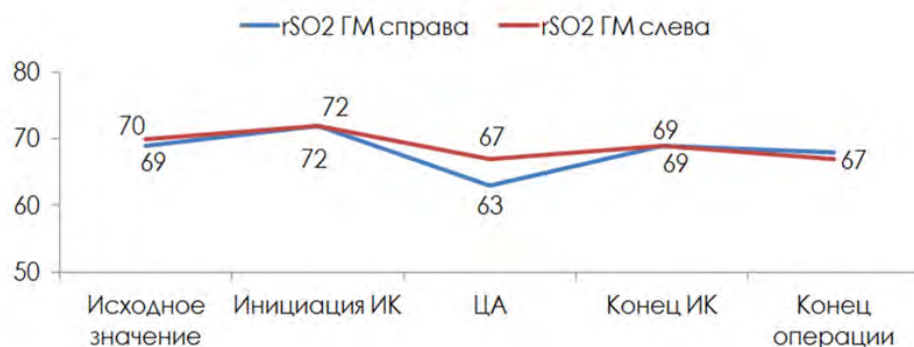
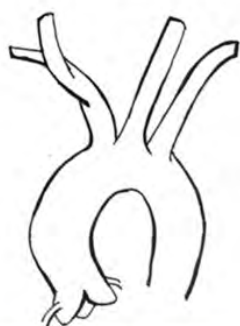
Анализ когнитивного статуса

При дооперационной оценке когнитивной функции сумма баллов у анализируемых пациентов в группе No CILCA составила 24 балла. При этом в группе CILCA этот показатель достиг уровня 26 баллов ($p = 0,49$). В послеоперационном периоде не было отмечено статистически значимых различий по сумме баллов: 25 баллов в группе No CILCA и 23 балла в группе CILCA ($p = 0,11$), рис. 4.

Обсуждение

Перфузионная защита головного мозга до сих пор является краеугольным камнем в вопросах органопroteкции при операциях на грудной аорте [8–10]. Так, уни-

No CILCA



CILCA

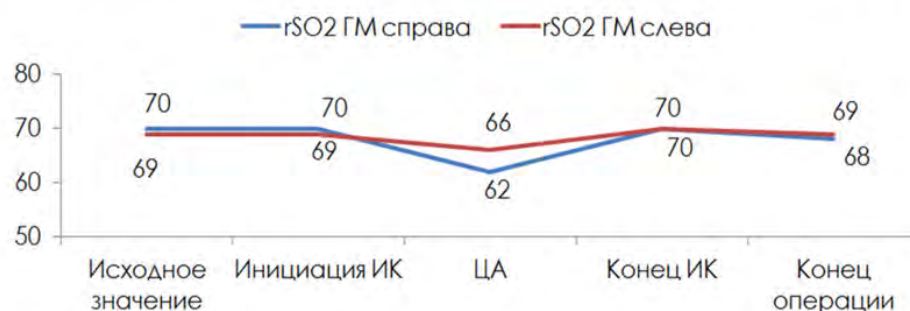
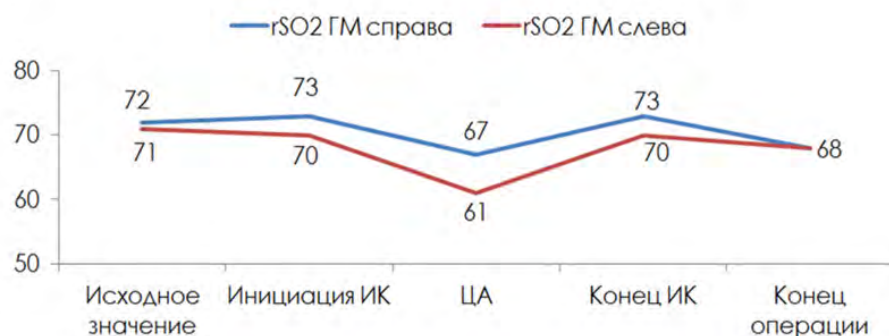


Рис. 2. Показатели церебральной оксиметрии (rSO2, %) полушарий головного мозга у пациентов в группах No CILCA и CILCA
Примечание: ИК – искусственное кровообращение, ГМ – головной мозг, ЦА – циркуляторный арест (динамика средних значений).
Fig. 2. Indicators of cerebral oximetry (rSO2, %) of the cerebral hemispheres in patients in the No CILCA and CILCA groups
Note: IR – artificial blood circulation, GM – brain, CA – circulatory arrest (dynamics of averages).

CILCA 1 тип



CILCA 2 тип



Рис. 3. Показатели инфракрасной спектроскопии полушарий головного мозга у пациентов в подгруппах CILCA 1-го типа и CILCA 2-го типа
Примечание: ИК – искусственное кровообращение, ЦА – циркуляторный арест (динамика средних значений).
Fig. 3. Indicators of infrared spectroscopy of the cerebral hemispheres in patients in the CILCA type 1 and CILCA type 2 subgroups
Note: IC – artificial blood circulation, CA – circulatory arrest (dynamics of averages).

Таблица 1. Неврологический статус в раннем послеоперационном периоде у пациентов в группах No CILCA и CILCA**Table 1.** Neurological status in the early postoperative period in patients in the No CILCA and CILCA groups

Показатели	No CILCA, n = 202	CILCA, n = 57	p-value
Инсульт, n (%)	1 (0,49)	0	0,449
Транзиторная ишемическая атака, n (%)	1 (0,49)	1 (1,7)	0,345
Делирий, n (%)	8 (3,9)	1 (1,7)	0,414

Примечание: BF (blood flow) – скорость кровотока, BV (blood volume) – объем кровотока, PS (permeability solution) – проницаемость сосудов, MTT (mean transit time) – среднее время прохождения контрастного вещества, TTP (time to peak) – время до пикового накопления контрастного вещества.

Таблица 2. Неврологический статус в раннем послеоперационном периоде у пациентов в подгруппах 1-го типа CILCA и 2-го типа CILCA**Table 2.** Neurological status in the early postoperative period in patients in subgroups type 1 CILCA and type 2 CILCA

Показатели	1-й тип CILCA, n = 29	2-й тип CILCA, n = 28	p-value
Инсульт, n (%)	0	0	–
Транзиторная ишемическая атака, n (%)	1 (3,4)	0	0,321
Делирий, n (%)	1 (3,4)	0	0,321

Примечание: BF (blood flow) – скорость кровотока, BV (blood volume) – объем кровотока, PS (permeability solution) – проницаемость сосудов, MTT (mean transit time) – среднее время прохождения контрастного вещества, TTP (time to peak) – время до пикового накопления контрастного вещества.

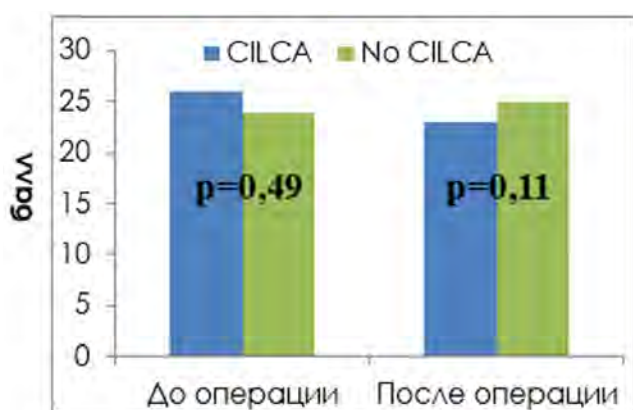


Рис. 4. Когнитивный статус анализируемых пациентов до и после операции (динамика средних величин)

Fig. 4. Cognitive status of the analyzed patients before and after surgery (dynamics of averages)

латеральная антеградная перфузия головного мозга характеризуется сниженным профилем безопасности при длительности редуцированного кровоснабжения головного мозга, превышающей 50 мин. При этом билатеральная антеградная перфузия головного мозга имеет большой запас «прочности», но вместе с тем ассоциируется с высокими рисками левосторонних инсультов, связанных с дополнительными хирургическими манипуляциями на левой общей артерии. Несмотря на приближенность к физиологичному потоку крови при билатеральном варианте перфузии головного мозга, относительно частое левостороннее повреждение головного мозга не позволяет считать данный вариант перфузии высокоэффективным и безопасным [11, 12]. Таким образом, продолжающиеся дебаты относительно вариантов антеградной церебральной перфузии не позволяют вывести этот вопрос из актуальной научной повестки.

Стоит подчеркнуть, что существующий на сегодняшний день взгляд на статус перфузионной церебральной защиты в основном базируется на результатах хирургического лечения пациентов с нормальной анатомией сосудов дуги аорты. Пациенты с вариантной анатомией супрааортальных артерий представляют иную категорию. Наиболее важной особенностью у этой когорты является необходимость изменения стандартных технических приемов при проведении перфузионной защиты головного мозга [13].

Согласно литературным данным, приблизительно в 3% случаев диагностируются аномалии строения и количества супрааортальных сосудов, обусловленных эмбриональными отклонениями, среди которых выделяют следующие: самостоятельное отхождение позвоночной артерии от дуги аорты (5%), arteria lusoria (25%), aberrантная левая подключичная артерия (16%), aberrантная левая подключичная артерия в сочетании с правосторонней дугой (12%). При этом установлено, что наиболее частой аномалией развития супрааортальных сосудов является общее отхождение брахиоцефального ствола и левой общей сонной артерии или, так называемая «бычья дуга» (до 58%) [14–16].

С учетом относительно высокой частоты встречаемости данного анатомического варианта сосудов дуги аорты предприняты попытки классификации этого состояния. Согласно отечественной классификации, выделяют следующие типы CILCA: 1-я группа – общее устье брахиоцефального ствола и левой общей сонной артерии с длинным стволом (длина общего ствола более 10 мм); 2-я группа – единое устье брахиоцефального ствола и левой общей сонной артерии с коротким стволом (длина общего ствола 5–10 мм); 3-я группа – общее устье брахиоцефального ствола и левой общей сонной артерии [17]. Применяя классификацию K.F. Layton и соавт., выделяют несколько типов CILCA: брахиоцефальный ствол и левая общая сонная артерия имеют общий ствол (I тип); устье левой общей сонной артерии отходит от брахиоцефального ствола (II тип); брахиоцефальный ствол, левая общая сонная артерия и левая подключичная артерия имеют общий ствол (III тип, истинная «бычья дуга»). Стоит отметить, что согласно наблюдениям, значительных различий по частоте встречаемости между I и II типами не наблюдается.

Проведение билатеральной церебральной перфузии в условиях вариантной анатомии брахиоцефального ствола может стать трудоемкой и небезопасной манипуляцией. С учетом этого важен поиск приемлемого сайта артериальной канюляции для проведения антеградной перфузии головного мозга. В этих условиях канюляция только брахиоцефального ствола может стать оптимальным вариантом для проведения антеградной перфузии головного мозга, имея целый ряд преимуществ перед рекомендованным сайтом артериальной канюляции – правой подключичной / подмышечной артерии: контроль за канюлей в ходе всей операции, адекватное обеспечение

искусственного кровообращения без изменения места канюляции, достоверность показателей перфузионного давления в правой лучевой артерии и адекватная оценка перфузии головного мозга. Основываясь на опубликованных данных о периперационной динамике нейрон-специфической енолазы и когнитивного статуса оперированных пациентов, проведение антеградной перфузии головного мозга через брахиоцефальный ствол является эффективной и безопасной процедурой [18]. Другие исследователи также отмечают высокую эффективность и безопасность антеградной перфузии головного мозга, проводимую через брахиоцефальный ствол [19, 20].

В настоящем исследовании также была подтверждена эффективность антеградной перфузии головного мозга через брахиоцефальный ствол, в том числе у пациентов с вариантной анатомией этого сосуда. Так, анализируя показатели инфракрасной спектроскопии, полученные в ходе данного исследования, не было отмечено различий в этой группе больных относительно пациентов с нормальной анатомией сосуда в ходе всей операции, что косвенно свидетельствовало об адекватности перфузии головного мозга. Стоит подчеркнуть, что у пациентов подгруппы 2-го типа CILCA показатели межполушарной асимметрии были ниже относительно пациентов подгруппы 1-го типа CILCA, что может указывать на более эффективную церебральную перфузию.

Послеоперационные результаты, включившие оценку неврологического и когнитивного статуса у пациентов обеих групп, также не выявили статистически значимых межгрупповых различий. Однако стоит отметить факт того, что в подгруппе 2-го типа CILCA не было диагностировано ни одного эпизода преходящего или стойкого неврологического дефицита. Это обстоятельство в сочетании с показателями инфракрасной спектроскопии у этой подгруппы пациентов может свидетельствовать о лучшей эффективности перфузии головного мозга. Проводимая билатеральная церебральная перфузия с канюляцией брахиоцефального ствола представляется оптимальным вариантом антеградной перфузии головного мозга у пациентов со 2-м типом CILCA. Такая перфузия имеет все преимущества унилатеральной антеградной перфузии головного мозга без главных недостатков билатерального варианта (т. е. дополнительных манипуляций с левой общей сонной артерией). Важно отметить, что при канюляции брахиоцефального ствола у этой подгруппы пациентов артериальный поток направлен не только антеградно в головной мозг, но и ретроградно – в дугу аорты. Создаваемый гемодинамический барьер в дуге аорты теоретически является препятствием аэро- и материальной эмболии в зону каротидного бассейна при восстановлении сердечной деятельности после снятия аортального зажима. Это является еще одним из возможных объяснений отсутствия неврологических осложнений у этой когорты пациентов.

Таким образом, учитывая полученные данные, канюляция брахиоцефального ствола для проведения антеградной перфузии головного мозга является эффективной техникой даже у пациентов с вариантной анатомией брахиоцефального ствола. Более того, при наличии технической возможности у пациентов с «бычьей дугой» (особенно при 2-м типе CILCA) целесообразно накладывать зажим на общий ствол брахиоцефального ствола и левой общей сонной артерией с целью проведения билатеральной антеградной перфузии головного мозга.

Ограничения

Одним из главных ограничений исследования является относительно малый объем выборки пациентов и одноцентровый характер исследования.

Выводы

Антеградная перфузия головного мозга через брахиоцефальный ствол при операциях «hemiarch» у пациентов с нормальной и вариантной анатомией брахиоцефального ствола не ухудшает когнитивный статус, снижает частоту неврологических осложнений, тем самым данный вид перфузии является безопасным и эффективным.

Литература / References

1. Mazzolai L., Teixido-Tura G., Lanzi S., Boc V., Bossone E., Brodmann M et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur. Heart J.* 2024;45(36):3538–3700. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae179>.
2. Isselbacher E.M., Preventza O., Hamilton Black III J., Augoustides J.G., Beck A.W., Bolen M.A. et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022;80(24):e223–e393. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.004>.
3. Angeloni E., Melina G., Refice SK, Roscitano A., Capuano F, Comito C, Sinatra R. Unilateral versus bilateral antegrade cerebral protection during aortic surgery: an updated meta-analysis. *Ann. Thorac. Surg.* 2015;99:2024–2031. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.01.070>.
4. Piperata A., Watanabe M., Pernot M., Metras A., Kalscheuer G., Avesani M. et al. Unilateral versus bilateral cerebral perfusion during aortic surgery for acute type A aortic dissection: a multicentre study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2022;61:828–835. doi: 10.1093/ejcts/ezab341.
5. Layton K.F., Kallmes D.F., Cloft H.J., Lindell E.P., Cox V.S. Bovine aortic arch variant in humans: clarification of a common misnomer. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2006;27(7):1541–1542. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7977516/> (10.07.2025)
6. Panfilov D., Saushkin V., Sazonova S., Kozlov B. Ascending aortic surgery for small aneurysms in men and women. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2023;39(1):e20220179. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2022-0179>.
7. Carson N., Leach L., Murphy K.J. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2018;33(2):379–388. <https://doi.org/10.1002/gps.4756>.
8. Козлов Б.Н., Пономаренко И.В., Панфилов Д.С. Современный статус проблемы нейропротекции в хирургии дуги аорты. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2024;39(2):14–20. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-2-14-20>.
Kozlov B.N., Ponomarenko I.V., Panfilov D.S. The current status of the neuroprotection problem in aortic arch surgery. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2024;39(2):14–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-2-14-20>.
9. Чарчян Э.Р., Брешенков Д.Г., Дзеранова А.Н., Панов А.В., Белов Ю.В. Выбор тактики перфузии и канюляции в малоинвазивной хирургии грудной аорты. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2021;14(1):71–79. <http://dx.doi.org/10.17116/kardio2021140171>.
Charchyan E.R., Breshenkov D.G., Dzeranova A.N., Panov A.V., Belov Yu.V. Choice of perfusion and cannulation tactics in minimally invasive thoracic aortic surgery. *Cardiology and cardiovascular surgery.* 2021;14(1):71–79. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.17116/kardio2021140171>.
10. Malvindi P.G., Scarscia G., Vitale N. Is unilateral antegrade cerebral perfusion equivalent to bilateral cerebral perfusion for patients undergoing aortic arch surgery? *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg.* 2008;7:891–897. <http://dx.doi.org/10.1510/icvts.2008.184184>.
11. Angeloni E., Melina G., Refice S.K., Roscitano A., Capuano F, Comito C. et al. Unilateral versus bilateral antegrade cerebral protection during aortic surgery: an updated meta-analysis. *Ann. Thorac. Surg.* 2015;99:2024–2031. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.01.070>.
12. Piperata A., Watanabe M., Pernot M., Metras A., Kalscheuer G., Avesani M. et al. Unilateral versus bilateral cerebral perfusion during aortic surgery for acute type A aortic dissection: a multicentre study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2022;61:828–835.
13. Kaul P., Javangula K., Ganti S., Balaji S., Sivananthan M., Gough M. et

- al. Continuous selective bilateral antegrade cerebral perfusion through anomalous innominate artery for repair of root, ascending aortic and arch aneurysm –challenges, vagaries and opportunities of bovine arch variant anatomy and review of literature. *Perfusion*. 2009;24(2):121–133. <https://doi.org/10.1177/0267659109106774>.
14. Yousef S., Singh S., Alkukhun A., Alturkmani B., Mori M., Chen J. et al. Variants of the aortic arch in adult general population and their association with thoracic aortic aneurysm disease. *J. Card. Surg.* 2021;36(7):2348–2354. <https://doi.org/10.1111/jocs.15563>.
 15. Marrocco-Trischitta M.M., Alaidroos M., Romarowski R.M., Milani V., Ambrogi F., Secchi F. et al. Aortic arch variant with a common origin of the innominate and left carotid artery as a determinant of thoracic aortic disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2020;57(3):422–427. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz277>.
 16. Açar G., Çiçekcibaşı A.E., Uysal E., Koplay M. Anatomical variations of the aortic arch branching pattern using CT angiography: a proposal for a different morphological classification with clinical relevance *Anat. Sci. Int.* 2022;97(1):65–78. <https://doi.org/10.1007/s12565-021-00627-6>.
 17. Шаданов А.А., Сирота Д.А., Берген Т.А., Ляшенко М.М., Чернявский А.М. Анатомическая вариативность строения дуги и грудного отдела аорты и ее влияние на патологические состояния аорты. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(4):72–82. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2020-4-72-82>.
 18. Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Березовская М.О., Пономаренко И.В., Афанасьева Н.Л., Максимов А.И. и др. Анализ степени нейронального повреждения и когнитивного статуса после операций на дуге аорты. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(8):53–58. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-52-58>.
 19. Kozlov B.N., Panfilov D.S., Berezovskaya M.O., Ponomarenko I.V., Afanasyeva N.L., Maksimov A.I. et al. Analysis of the degree of neuronal damage and cognitive status after aortic arch surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(8):53–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-52-58>.
 20. Uchino G., Yunoki K., Sakoda N., Saiki M., Hisamochi K., Yoshida H. Innominate artery cannulation for arterial perfusion during aortic arch surgery. *J. Card. Surg.* 2017;32(2):110–113. <https://doi.org/10.1111/jocs.13091>.
 21. Harky A., Wong C.H.M., Chan J.S.K., Zaki S., Froghi S., Bashir M. Innominate artery cannulation in aortic surgery: A systematic review. *J. Card. Surg.* 2018;33(12):818–825. <https://doi.org/10.1111/jocs.13962>.

Информация о вкладе авторов

Панфилов Д.С., Петракова Е.А. – концепция и дизайн исследования; Петракова Е.А., Афанасьева Н.Л. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных; Петракова Е.А., Панфилов Д.С. – написание текста; Панфилов Д.С., Козлов Б.Н. – редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Петракова Е.А. – ответственность за целостность всех частей статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед подачей к публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Панфилов Дмитрий Сергеевич, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: pand2006@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2201-350X>.

Петракова Елизавета Анатольевна, аспирант, отделение сердечно-сосудистой хирургии, врач-сердечно-сосудистый хирург, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: lizaveta_petrakova@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5912-8752>.

Афанасьева Наталья Леонидовна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, врач-кардиолог, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: afnatalko@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5471-7566>.

Козлов Борис Николаевич, д-р мед. наук, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: bnkozlov@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0217-7737>.

Поступила 25.06.2025;
рецензия получена 07.07.2025;
принята к публикации 30.07.2025.

Information on author contributions

Panfilov D.S., Petrakova E.A. – research concept and design; Petrakova E.A., Afanasyeva N.L. – collection and processing of material, statistical data processing; Petrakova E.A., Panfilov D.S. – writing; Panfilov D.S., Kozlov B.N. – editing, approval of the final version of the article; Petrakova E.A. – responsibility for the integrity of all parts of the article. All authors made significant contribution to the research and preparation of the article, read and approved the final version of the article before publication.

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

Information about the authors

Dmitri S. Panfilov, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: pand2006@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2201-350X>.

Elizaveta A. Petrakova, Graduate Student, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: lizaveta_petrakova@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5912-8752>.

Natalya L. Afanasyeva, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Cardiologist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: afnatalko@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5471-7566>.

Boris N. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: bnkozlov@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0217-7737>.

Received 25.06.2025;
review received 07.07.2025;
accepted for publication 30.07.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2765>
УДК 616.132-06-089.844-77-047.58

Ремоделирование аорты у пациентов с расслоением аорты после операции «замороженный хобот слона»

Чарчян Э.Р., Брешенков Д.Г., Ховрин В.В., Куличкин А.С., Малахова М.В.,
Федулова С.В., Чакал Д.А., Степаненко А.Б., Белов Ю.В.

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского (ГНЦ ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского),
119991, Российская Федерация, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., 2

Аннотация

Актуальность. Расслоение аорты остается одной из наиболее сложных для радикального лечения сердечно-сосудистой патологией. Операция «замороженного хобота слона» (ЗХС) позволяет одномоментно реконструировать дугу и нисходящую грудную аорту, однако отдаленные результаты во многом определяются характером послеоперационного ремоделирования аорты. Целью исследования была сравнительная оценка ремоделирования аорты после имплантации расслоение-специфичных и классических гибридных протезов с использованием стандартизированного протокола, а также анализ частоты специфических осложнений – дистальной стент-графт-индуцированной фенестрации (ДСИФ) и эндоликов.

Материал и методы. В ретроспективное одноцентровое исследование включено 106 пациентов с расслоением аорты, оперированных методом ЗХС в 2014–2025 гг. Пациенты разделены на 2 группы: группа 1 ($n = 56$) – гибридный протез «Мягкий хобот слона» (МедИнж, Россия); группа 2 ($n = 50$) – классические гибридные протезы (E-Vita Open Plus, Thoraflex Hybrid, Medtronic Valiant). Оценку ремоделирования выполняли по запатентованному авторами статьи протоколу (RU 2841599 C1), включающему планиметрию (площадь, периметр) на 7 уровнях аорты и волюметрию в 3 сегментах с использованием КТ. Измерения проводили в до операции, после вмешательства, через 6 месяцев и ежегодно до 5 лет. Ремоделирование классифицировали по критериям Dohle DS как позитивное (ПР), негативное (НР) или стабильное (СР).

Результаты. На критических уровнях имплантации стент-графта (2–4) в группе 1 отмечено устойчивое снижение НР и рост ПР, тогда как в группе 2 динамика носила прерывистый характер с частыми эпизодами НР. Волюметрическая оценка выявила стабильное ремоделирование в группе 1, в то время как в группе 2 к 4–5-м годам прогрессировало НР. Частота ДСИФ через 5 лет была статистически значимо ниже в группе 1 (8,9% против 42,9%; $p = 0,001$). Использование расслоение-специфического гибридного протеза аорты ассоциировано со снижением риска ДСИФ (ОШ 0,10; 95% ДИ 0,02–0,36; $p = 0,001$), а расслоение аорты В типа — с его повышением (ОШ 10,46; 95% ДИ 2,37–62,68; $p = 0,004$). Поздние (>5 лет) эндолики 1b типа встречались статистически значимо чаще в группе 2 (31,4% против 7,1%; $p = 0,009$).

Заключение. Применение расслоение-специфичных гибридных протезов при хирургическом лечении расслоения аорты обеспечивает более стабильное позитивное ремоделирование и снижает частоту ДСИФ и отдаленных эндоликов по сравнению с классическими протезами. Стандартизированный планиметрический и волюметрический протокол позволяет надежно мониторировать ремоделирование и своевременно определять показания к повторным вмешательствам.

Ключевые слова:	гибридная хирургия; стент-графт; гибридный протез; расслоение аорты; аневризма аорты.
Финансирование:	работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом ГНЦ ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского (протокол № 1 от 24.01.25).
Для цитирования:	Чарчян Э.Р., Брешенков Д. Г., Ховрин В.В., Куличкин А.С., Малахова М.В., Федулова С.В., Чакал Д.А., Степаненко А.Б., Белов Ю.В. Ремоделирование аорты у пациентов с расслоением аорты после операции «замороженный хобот слона». <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):148–160. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2765

Aortic remodeling in patients with aortic dissection after Frozen Elephant Trunk procedure

Charchyan E.R., Breshenkov D., Khovrin V.V., Kulichkin A.S., Malakhova M.V., Fedulova S.V., Chakal D.A., Stepanenko A.B., Belov Yu.V.

Petrovsky National Research Centre of Surgery, 2 Abrikosovsky Lane, Moscow, 119991, Russian Federation

Abstract

Background. Aortic dissection remains one of the most challenging cardiovascular pathologies for radical surgical treatment. The frozen elephant trunk (FET) procedure allows simultaneous reconstruction of the aortic arch and descending thoracic aorta. However, long-term outcomes are largely determined by postoperative aortic remodeling.

Aim: To compare aortic remodeling after implantation of dissection-specific versus conventional hybrid prostheses using a standardized protocol and to assess the incidence of specific complications – distal stent graft-induced new entry (dSINE) and endoleaks.

Material and Methods. This prospective single-center study included 106 patients with aortic dissection who underwent FET between 2014 and 2025. Patients were divided into two groups: Group 1 ($n = 56$) – “Soft Elephant Trunk” hybrid prosthesis (MedInzh, Russia); Group 2 ($n = 50$) – conventional hybrid prostheses (E-Vita Open Plus, Thoraflex Hybrid, Medtronic Valiant). Remodeling was assessed according to a patented protocol (RU 2841599 C1), including planimetry (area, perimeter) at 7 aortic levels and volumetry in 3 segments using CT before surgery, postoperatively, at 6 months, and annually up to 5 years. Remodeling was classified according to Dohle DS criteria as positive (PR), negative (NR), or stable (SR).

Results. At critical stent graft implantation levels (2–4), Group 1 showed a consistent decrease in NR and an increase in PR, whereas Group 2 demonstrated an irregular pattern with frequent NR episodes. Volumetric assessment revealed stable remodeling in Group 1, while Group 2 showed NR progression at 4–5 years. The 5-year incidence of dSINE was significantly lower in Group 1 (8.9% vs. 42.9%; $p = 0.001$). Use of a dissection-specific hybrid prosthesis was associated with a reduced risk of dSINE (OR 0.10; 95% CI 0.02–0.36; $p = 0.001$), while type B dissection increased the risk (OR 10.46; 95% CI 2.37–62.68; $p = 0.004$). Late (>5 years) type 1b endoleaks occurred more frequently in Group 2 (31.4% vs. 7.1%; $p = 0.009$).

Conclusions. The use of dissection-specific hybrid prostheses in aortic dissection surgery provides more stable positive remodeling and reduces the incidence of dSINE and late endoleaks compared with conventional prostheses. The standardized planimetric and volumetric protocol allows reliable monitoring of remodeling and timely identification of indications for reintervention.

Keywords:	hybrid surgery; stent graft; hybrid prosthesis; aortic dissection; aortic aneurysm.
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:	informed consent was obtained from each patient. The study was approved by the Ethics Committee of Petrovsky National Research Centre of Surgery (protocol No.1 from 24.01.25).
For citation:	Charchyan E.R., Breshenkov D., Khovrin V.V., Kulichkin A.S., Malakhova M.V., Fedulova S.V., Chakal D.A., Stepanenko A.B., Belov Yu.V. Aortic remodeling in patients with aortic dissection after Frozen Elephant Trunk procedure. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3): 148–160. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-2765

Введение

Расслоение аорты остается одной из наиболее сложных для радикального лечения форм сердечно-сосудистой патологии [1–2]. Развитие гибридных технологий в лечении заболеваний аорты, в частности операции «замороженного хобота слона» (ЗХС), существенно расширило возможности одномоментной реконструкции дуги и нисходящей грудной аорты [3–5]. Изначально это вмешательство задумывалось как одноэтапное лечение расслоения аорты. Однако на практике даже при применении современных гибридных протезов отдаленный результат операции зависят от многофакторного процесса послеоперационного ремоделирования аорты. В этой связи важную роль приобретает оценка этого процесса –

как важного морфологического маркера эффективности вмешательства и отдаленного прогноза [6–7].

Настоящее исследование направлено на изучение особенностей ремоделирования аорты после имплантации различных гибридных стент-графтов с использованием стандартизированного протокола, включая планиметрический и волюметрический анализ, а также оценку специфических осложнений, таких как дистальная стент-графт индуцированная фенестарция (ДСИФ) и эндолики.

Материал и методы

Ретроспективное исследование выполнено на базе ГНЦ ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского в рамках одноцентрового инициативного исследования ГИБРИД-А: “Оценка результатов гибридной хирургии расслоения

грудной аорты" (одоблено этическим комитетом, протокол № 1 от 24.01.2025).

Мы проанализировали последовательные медицинские истории пациентов с расслоением аорты за период с 2014 по 2025 г. Критериями включения были: (1) возраст старше 18 лет; (2) лечение расслоения аорты, распространяющегося дистальнее левой подключичной артерии до бифуркации с использованием методики «замороженного хобота слона»; (3) выбор протеза осуществлялся независимо от анатомии пациента. Критериями исключения являлись: отсутствие информированного согласия у анализируемых субъектов исследования и противопоказания к гибридной хирургии аорты. Диагноз расслоения аорты был подтвержден с помощью компьютерной томографии у всех пациентов.

Для оценки ремоделирования использовался собственный разработанный протокол¹, включающий планиметрический анализ площади и периметра каналов семи уровней аорты и волюметрический анализ каналов в трех сегментах (рис. 1):

1. корень аорты (только до операции) (уровень А1);
2. восходящая аорта (ВА) (только до операции) (уровень А2);
3. дуга аорты между БЦС и левой ОСА, только до операции (уровень А3);
4. уровень перешейка аорты (уровень Г1);
5. НГА на уровне левого предсердия (ЛП) (уровень Г2);
6. НГА на уровне дистального края стент-графта (уровень Г3);
7. НГА на уровне 2 см дистальнее края стент-графта (уровень Г4);
8. брюшная аорта (БА) на уровне ЧС (уровень Б5);
9. БА на уровне ½ между ЧС и бифуркацией аорты (уровень Б6);
10. БА на уровне бифуркации аорты (уровень Б7).

В данной работе мы не использовали уровень дистальной жесткой короны для МХС, так как он не показал различий с уровнем дистального края.

На всех последовательных исследованиях мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) (до операции, после, через 6 мес., 1 год, далее ежегодно до 5 лет) выполнялся анализ согласно протоколу истинного канала (ИК), ложного канала (ЛК) и общего просвета аорты (ОП) с измерением площади и периметра. Волюметрический анализ охватывал три сегмента торакоабдоминального отдела:

- сегмент А: от устья ЛПкЛА до дистального конца стент-графта;
- сегмент В: от конца стент-графта до чревного ствола;
- сегмент С: от чревного ствола до бифуркации.

Дополнительно оценивались анатомические параметры расслоения и характеристики стент-графта (рис. 2):

- распространение расслоения на брахиоцефальные и висцеральные ветви;
- отхождение спинальных и висцеральных ветвей (от ИК или ЛК);

- наличие резидуальных фенестраций;
- состояние ложного канала (тромбоз, частично проходим, проходим);
- характеристики стент-графта: длина, уровень посадки, диаметр, появление ДСИФ, тромбоз, эндолюки типов Ib-V, имплантация в ЛК, залом стент-графта.

Измерения проводились на рабочих станциях Syngo. via VA20A (Siemens Healthineers AG, Германия) и RadiAnt DICOM Viewer 2.2.9 (Medixant, Польша).

Критерии оценки ремоделирования аорты

Ремоделирование аорты оценивается согласно классическому определению D.S. Dohle [8]: в соответствии со стандартами отчетности эндоваскулярного лечения аорты для определения значимых изменений используется порог в 10%. Увеличение ИК > 10% при стабильном ОП или снижение ОП > 10% при стабильном ИК классифицируются как положительное ремоделирование (ПР), изменения в пределах 10%-го порога – как стабильные (СР), все остальные изменения – как негативное ремоделирование (НР) (см. рис. 2).

Появление ДСИФ определялось как новая фенестрация по краю стент-графта в двух последовательных исследованиях. В рамках исследования была проведена сравнительная оценка влияния расслоение-специфического гибридного протеза «Мягкий хобот слона» (МедИнж, Пенза, Россия). Все пациенты были разделены на две группы: 1 группа включала пациентов с гибридным протезом «Мягкий хобот слона», 2 группа – все остальные гибридные протезы аорты (E-Vita Open Plus (Jotec, Германия), Thoraflex Hybrid (Vascutek, Шотландия) и др.).

Статистическая обработка

Статистический анализ количественных данных проводился с учетом характера распределения. Оценка соответствия распределения количественных переменных нормальному закону выполнялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения количественные переменные представлены средним значением и стандартной ошибкой, $M (SE)$; при отсутствии нормального распределения – медианой и межквартильным интервалом, $Me (Q1; Q3)$; качественные переменные – абсолютными и относительными частотами встречаемости, $n (%)$. Для сравнения количественных переменных в двух независимых группах применялся критерий Стьюдента при нормальном распределении переменной в обеих группах. В случае отсутствия нормального распределения переменной хотя бы в одной из сравниваемых групп использовались критерий Уилкоксона (для двух зависимых выборок) и критерий Манна – Уитни (для двух независимых выборок). Для сравнения качественных переменных в независимых группах использовались χ^2 -критерий Пирсона или точный критерий Фишера. При анализе факторов риска развития ДСИФ использовалось отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ ОШ). Пороговый уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

¹ Патент на изобретение RU 2841599 С1. Способ определения комплекса показателей функционального состояния нисходящего грудного и брюшного отделов аорты у пациентов после гибридного оперативного лечения, включающего протезирование восходящего отдела аорты синтетическим протезом, с применением компьютерной томографии : заявл. 03.10.2024 : опубл. 10.06.2025 / Э.Р. Чарчян, А.Б. Степаненко, А.С. Куличкин [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского". EDN: PECSXC.

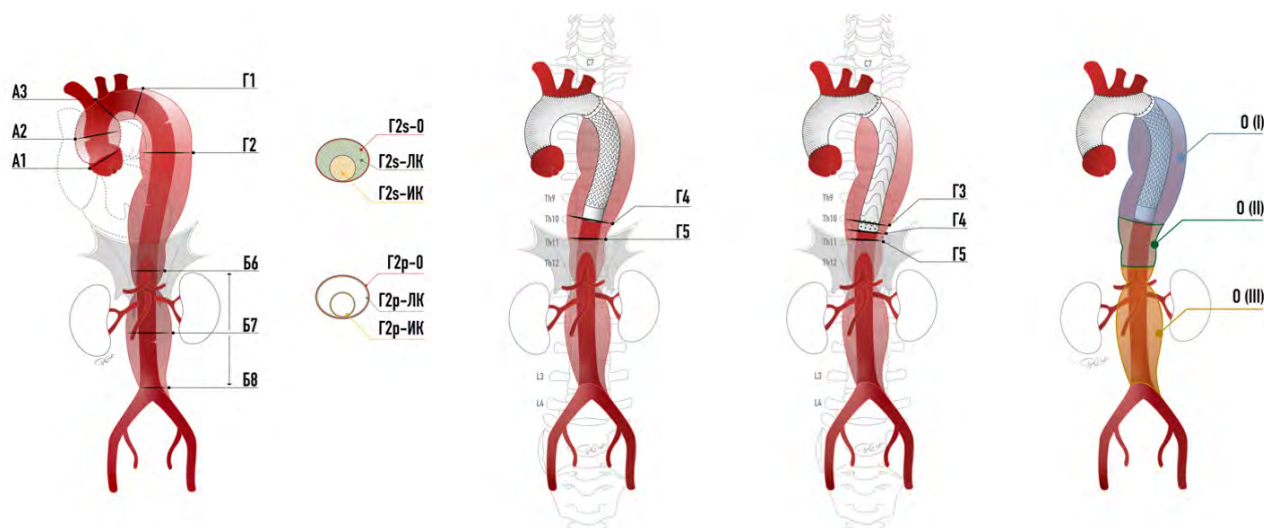


Рис. 1. Протокол оценки ремоделирования аорты РНЦХ (Патент на изобретение RU 2841599 C1)
Fig. 1. Petrovsky NRCS protocol for aortic remodeling assessment (Patent RU 2841599 C1)

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ АОРТЫ

	AL ↑	AL ↔	AL ↓	
TL ↑	n	p	p	10% изменение считается значительным P – положительное ремоделирование S – стабильное ремоделирование N – отрицательное ремоделирование TL – истинный канал AL – общий просвет аорты
TL ↔	n	s	p	
TL ↓	n	n	p	

Рис. 2. Параметры ремоделирования аорты по D.S. Dohle [8].
Fig. 2. Parameters of aortic remodeling according to D.S. Dohle [8]

Результаты

Всего с 2014 г. было выполнено 350 гибридных вмешательств на аорте, из которых 275 (78%) выполнено при расслоении аорты. В исследование вошло 106 пациентов со всеми последовательными МСКТ-исследованиями (до, после, через 6 мес., 1–5 лет наблюдения): 1 группа ($n = 56$) и 2 группа ($n = 50$). Расслоение аорты типа А по Стэнфорду преобладало в обеих группах, но несколько чаще встречалось во 2-ой группе (86,0% против 73,2%, $p = 0,105$). Хроническая стадия расслоения статистически значимо чаще встречалась в 1 группе (62,5% против 54,0%), в то время как подострая – во 2-ой группе (28,0% против 14,3%, $p = 0,216$) (табл. 1).

Диаметры аорты и отношение ИК/ОП на уровнях А (стент-графт) и В (дистальная НГА) статистически не различались между группами ($p > 0,05$) (табл. 2). Число

сообщений между каналами (re-entries) на этих уровнях было выше в 1 группе, статистически значимые различия зафиксированы для крупных re-entries >5 мм на уровне А ($p = 0,023$) (табл. 3).

Дистальная стент-графт-индуцированная фенестрация и эндолики

Частота ДСИФ статистически значимо выше в группе 2 через 5 лет (42,9% против 10,7%, $p = 0,002$) при сопоставимом их количестве в раннем послеоперационном периоде (табл. 4).

Отмечено статистически значимое увеличение частоты развития ДСИФ в группе классических стент-графтов со временем с 3,6% до 42,9%, тогда как в группе расслоение-специфических стент-графтов эта динамика составила 0–8,9%, при динамике в общей группе 1,2–20%.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Table 1. Baseline patient characteristics

Показатели	Общая группа, <i>n</i> = 106	1 группа, <i>n</i> = 56	2 группа, <i>n</i> = 50
Тип расслоения по Стэнфорду	—	—	—
Тип А, <i>n</i> (%)	84 (79,2%)	41 (73,2%)	43 (86%)
Тип В, <i>n</i> (%)	22 (20,8%)	15 (26,8%)	7 (14%)
Стадия расслоения	—	—	—
– острая, <i>n</i> (%)	22 (20,8%)	13 (23,2%)	9 (18%)
– подострая, <i>n</i> (%)	22 (20,8%)	8 (14,3%)	14 (28%)
– хроническая, <i>n</i> (%)	62 (58,5%)	35 (62,5%)	27 (54%)
Стент-графт	—	—	—
Мягкий хобот слона, <i>n</i> (%)	—	56 (100%)	0
Thoraflex Hybrid, <i>n</i> (%)	—	0	10 (20%)
E-Vita Open Plus, <i>n</i> (%)	—	0	29 (58%)
Medtronic Valiant (ХС+ЭЛАГА), <i>n</i> (%)	—	0	11 (22%)
Повторные вмешательства на аорте, <i>n</i> (%)	23 (21,7%)	9 (16,1%)	14 (28%)
Дисплазия СТ	11 (19%)	10 (25%)	1 (5,6%)

Примечание: СТ – соединительная ткань; ХС – «хобот слона»; ЭЛАГА – эндоваскулярное лечение аневризм грудной аорты.

Таблица 2. Размеры каналов аорты

Table 2. Aortic lumen dimensions

Показатели	1 группа, <i>n</i> = 56	2 группа, <i>n</i> = 50	<i>p</i> -value
Размеры аорты на уровне ЛП (уровень А)			
– ИК (периметр), см	6,4 (1,7)	6,9 (1,2)	0,2632
– ИК (площадь), см ²	2,3 (1,80, 3,3)	2,3 (1,70, 3,15)	>0,99
– ОП (периметр), см	11,5 (10,2, 12,9)	11,35 (9,7, 12,9)	0,89
– ОП (площадь), см ²	10,1 (8,0, 12,3)	8,6 (7,5, 12)	0,60
– ИК/ОП (периметр), отношение	0,6 (0,1)	0,6 (0,2)	0,2652
– ИК/ОП (площадь), отношение	0,22 (0,15, 0,33)	0,26 (0,17, 0,39)	0,85
Размеры аорты на уровне середины дистальной НГА (уровень В)			
– ИК (периметр), см	5,9 (1,5)	6,4 (1,2)	0,1912
– ИК (площадь), см ²	2,00 (1,55, 2,60)	2,00 (1,70, 3,35)	0,36
– ОП (периметр), см	10,65 (9,52, 12,3)	10,85 (9,62, 12,45)	0,66
– ОП (площадь), см ²	8,6 (6,9, 11,4)	8,3 (6,4, 11,1)	0,76
– ИК/ОП (периметр), отношение	0,54 (0,5, 0,6)	0,55 (0,49, 0,65)	0,71
– ИК/ОП (площадь), отношение	0,22 (0,17, 0,31)	0,26 (0,19, 0,35)	0,38

Примечание: ИК – истинный канал; ЛП – левое предсердие; НГА – нисходящая грудная аорта; ОП – общий просвет (аорты).

Использование расслоение-специфичного стент-графта (группа 1) ассоциировалось со значительным снижением риска ДСИФ (ОШ 0,10; 95% ДИ: 0,02–0,36; *p* = 0,001), тогда как наличие расслоения аорты В типа статистически значимо повышало риск (ОШ 10,46; 95% ДИ: 2,37–62,68; *p* = 0,004) (рис. 3).

Эндолики II типа чаще регистрировались во 2 группе в раннем послеоперационном периоде (43,6% против 23,8%), однако к 5 годам различия нивелировались. Также в группе 2 отмечались более высокая частота развития эндоликов 1b типа, что напрямую было связано с более частым развитием ДСИФ. Отдаленные эндолики (>5 лет) были чаще у пациентов группы 2 (31,4% против 7,1%, *p* = 0,009) (табл. 5).

Тромбоз ложного канала

Оценка динамики тромбоза ложного канала на разных уровнях аорты: в области стент-графта, дистальной части нисходящей грудной аорты, висцеральных артерий, брюшной аорты и подвздошных артерий. Через год после операции полный тромбоз на уровне стент-графта был выше в группе 1 – 55,4% против 34,8% в группе 2 (*p* = 0,157). К 5 годам этот показатель достиг 73,2% в груп-

пе 1 и 47,8% в группе 2 (*p* = 0,057), что говорит о более стабильных результатах у пациентов из группы 1 (рис. 4А).

На уровне дистальной части нисходящей грудной аорты через год полный тромбоз отмечался у 3,6% пациентов группы 1 и 8,7% – в группе 2 у пациентов с острым расслоением аорты, тогда как частичный тромбоз был значительно выше в группе 1 (82,1% против 52,2%, *p* = 0,023). Эта разница сохранялась и через 5 лет – 78,6% частичного тромбоза в группе 1 против 65,2% в группе 2 (*p* = 0,33) (рис. 4Б).

На уровне висцеральных артерий полный тромбоз ЛК оставался невысоким в обеих группах (2,6% в группе 1 и 4,3% в группе 2), а частичный тромбоз ЛК был чуть выше в группе 2 – 39,1% против 33,9% в группе 1 (*p* = 0,703), что еще раз показывает более низкие шансы развития тромбоза ЛК на этом уровне (рис. 4В). Что касается брюшной аорты, через год полный тромбоз ЛК был редким событием – 1,8% в группе 1 и отсутствовал в группе 2. Частичный тромбоз при этом составил 25% в группе 1 и 26,1% в группе 2 (*p* = 0,811) (рис. 4Г).

Таблица 3. Фенестрации и отхождение висцеральных ветвей

Table 3. Entries and origins of the visceral arteries

Показатели	Общее, (n = 106)	1 группа, (n = 56)	2 группа, (n = 50)	p-value
Первичная фенестрация	—	—	—	0,9251
– Корень, n (%)	28 (49,1%)	20 (50%)	8 (47,1%)	—
– Восходящая аорта, n (%)	12 (21,1%)	8 (20%)	4 (23,5%)	—
– Дуга аорты, n (%)	12 (21,1%)	9 (22,5%)	3 (17,6%)	—
– Нисходящая аорта, n (%)	5 (8,8%)	3 (7,5%)	2 (11,8%)	—
Отхождение м/р артерий от ЛК	—	—	—	—
– Межреберные артерии уровень А, n (%)	6 (3, 9)	7 (4, 9)	4 (2, 8)	0,24
– Межреберные артерии уровень В, n (%)	4,2 (2,7)	4,4 (2,7)	3,7 (2,9)	0,3654
Чревный ствол	—	—	—	0,5611
– Неизвестно, n (%)	3 (5,2%)	1 (2,5%)	2 (11,1%)	—
– ИК, n (%)	39 (67,2%)	27 (67,5%)	12 (66,7%)	—
– ЛК, n (%)	4 (6,9%)	3 (7,5%)	1 (5,6%)	—
– Оба канала, n (%)	12 (20,7%)	9 (22,5%)	3 (16,7%)	—
Верхняя брыжеечная артерия	—	—	—	0,7061
– Неизвестно, n (%)	2,0 (3,5%)	1 (2,5%)	1 (5,9%)	—
– ИК, n (%)	42 (73,7%)	29 (72,5%)	13 (76,5%)	—
– Оба канала, n (%)	13 (22,8%)	10 (25%)	3 (17,6%)	—
Левая почечная артерия	—	—	—	0,7361
– Неизвестно, n (%)	2 (3,5%)	1 (2,5%)	1 (5,9%)	—
– ИК, n (%)	21 (36,8%)	16 (40%)	5 (29,4%)	—
– ЛК, n (%)	19 (33,3%)	12 (30%)	7 (41,2%)	—
– Оба канала, n (%)	15 (26,3%)	11 (27,5%)	4 (23,5%)	—
Правая почечная артерия	—	—	—	0,3891
– Неизвестно, n (%)	2 (3,5%)	1 (2,5%)	1 (5,9%)	—
– ИК, n (%)	33 (57,9%)	21 (52,5%)	12 (70,6%)	—
– ЛК, n (%)	15 (26,3%)	13 (32,5%)	2 (11,8%)	—
– Оба канала, n (%)	7 (12,3%)	5 (12,5%)	2 (11,8%)	—
Нижняя брыжеечная артерия	—	—	—	0,3491
– Неизвестно, n (%)	4 (7,1%)	3 (7,7%)	1 (5,9%)	—
– ИК, n (%)	30 (53,6%)	18 (46,2%)	12 (70,6%)	—
– ЛК, n (%)	19 (33,9%)	16 (41%)	3 (17,6%)	—
– Оба канала, n (%)	3 (5,4%)	2 (5,1%)	1 (5,9%)	—
Левая общая подвздошная артерия	—	—	—	0,8801
– Нет расслоения, n (%)	5 (9,1%)	4,0 (10,5%)	1 (5,9%)	—
– ИК, n (%)	12 (21,8%)	9,0 (23,7%)	3 (17,6%)	—
– ЛК, n (%)	30 (55,5%)	2 (5,3%)	1 (5,9%)	—
– Оба канала, n (%)	35 (63,6%)	23 (60,5%)	12 (70,6%)	—
Правая общая подвздошная артерия	—	—	—	0,7631
– Нет расслоения, n (%)	5 (9,1%)	4 (10,5%)	1 (5,9%)	—
– ИК, n (%)	15 (27,3%)	11 (28,9%)	4 (23,5%)	—
– ЛК, n (%)	1 (1,8%)	1 (2,6%)	0	—
– Оба канала, n (%)	34 (61,8%)	22 (57,9%)	12 (70,6%)	—
N сообщений между каналами (re-entries) (уровень А), Ме (Q1, Q3)	—	6 (4,7, 7,3)	4 (2,9, 7,1)	0,083
– больше 5 мм, Ме (Q1, Q3)	—	2 (1, 4)	1 (0, 2,1)	0,023
N сообщений между каналами (re-entries) (уровень В), Ме (Q1, Q3)	—	4 (2, 5)	4 (2, 5,3)	0,833
– больше 5 мм, Ме (Q1, Q3)	—	1 (0, 2)	0 (0, 2)	0,633
N сообщений между каналами (re-entries) (уровень С), Ме (Q1, Q3)	—	6,5 (4, 8)	7 (3, 11,5)	0,843
– больше 5 мм, Ме (Q1, Q3)	—	2 (0, 4)	2 (1, 4,7)	0,883

Примечание: ИК – истинный канал; ЛК – ложный канал; м/р – межрёберные (артерии); ур. А/В/С – уровни анализа; Ме – медиана; Q1 – нижний квартиль (25-й перцентиль); Q3 – верхний квартиль (75-й перцентиль); re-entries — сообщения между каналами (ре-энтри).

Таблица 4. Частота развития дистальной стент-графт-индуцированной фенестрации

Table 4. Incidence of distal stent graft-induced new entry

Время наблюдения	Общее, n = 106	1 группа, n = 56	2 группа, n = 50	p-value
П/о, n (%)	1 (1,2)	0	1 (3,6)	0,722
6 мес, n (%)	3 (3,6)	1 (1,8)	2 (7,1)	0,533
1 год, n (%)	5 (6)	2 (3,6)	3 (10,7)	0,415
2 года, n (%)	10 (11,9)	4 (7,1)	6 (21,4)	0,121
3 года, n (%)	12 (14,3)	4 (7,1)	7 (25,0)	0,098
4 года, n (%)	14 (16,7)	4 (7,1)	8 (28,6)	0,078
5 лет, n (%)	16 (19)	5 (8,9)	10 (35,7)	0,014
5–10 лет, n (%)	17 (20)	5 (8,9)	12 (42,9)	0,001

ДСИФ: ОШ (95% ДИ, p-value)

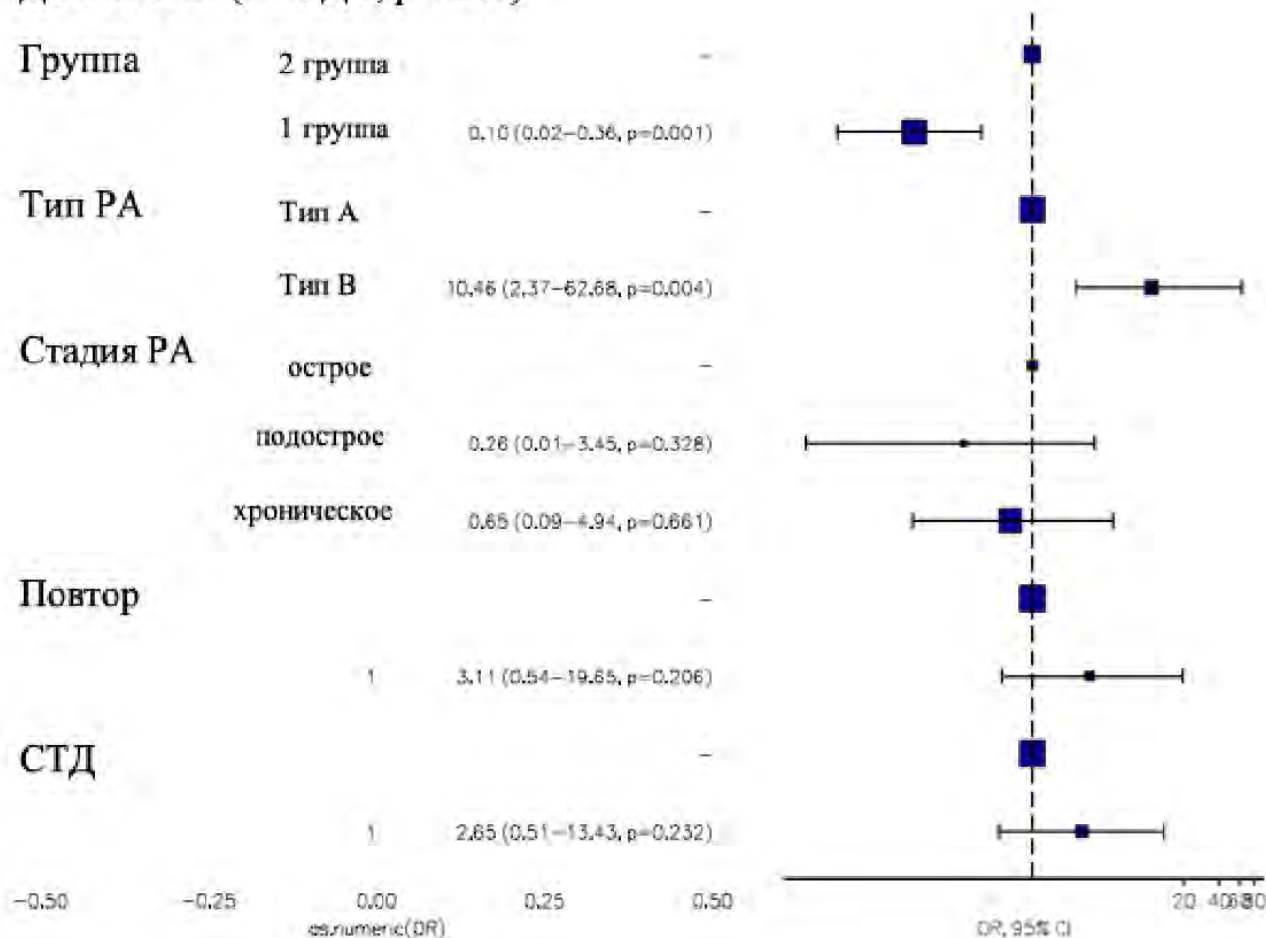


Рис. 3. Факторы риска развития дистальной стент-графт-индуцированной фенестрации
Fig. 3. Risk factors for the development of distal stent graft-induced new entry

Ремоделирование аорты

На рис. 5 представлена сравнительная динамика волюметрического ремоделирования аорты в пределах 5 лет в группах 1 и 2. На уровне стент-графта (рис. 5А) в группе 1 отмечалось прогрессивное снижение случаев НР и к концу периода наблюдения НР отсутствовало, тогда как частота ПР и СР составили 50%. В группе 2, несмотря на высокий процент ПР в раннем периоде до 1 года (в периоде 6 мес.–1 год НР отсутствовало), в отдаленном периоде НР прогрессировало и в периоде 4–5 лет составило 100%. На уровне В (дистальной НГА) (рис. 5Б) в группе 1 также как на уровне А отмечалась динамика в виде снижения частоты НР (с 78% на этапе до – после до 0% в периоде 4–5 лет) с увеличением доли ПР (50%) и СР (50%). В группе 2 отмечалась схожая динамика снижения частоты НР (с 60% на этапе до – после до 0% в периоде 4–5 лет), однако в отличие от группы 1 не было случаев ПР после 2-хлетнего периода, а также отмечалась более нестабильная динамика ремоделирования (в периоде 1–2 лет и 4–5 лет НР отсутствовало, тогда как в точках 2–3 года и 3–4 года было более 50%).

На уровне С (брюшная аорта) (рис. 5В) в обеих группах к концу периода наблюдения наблюдался значимый процент НР (50% в группе 1 и 35% в группе 2). Также на весь период наблюдения отмечалась нестабильная динамика ремоделирования с отсутствием тенденций, что

еще раз подтверждает сложный механизм ремоделирования в данной зоне.

При оценке планиметрического ремоделирования по площади (рис. 6) и периметру (рис. 7) отмечается более разноречивые тенденции и отсутствие статистически значимых различий в частоте НР. Однако при анализе всех уровней и особенно 2-го (уровень левого предсердия), 3-го (дистальный край стент-графта), 4-го (2 см дистальнее стент-графта) отмечены устойчивые тенденции снижения частоты НР и увеличения доли ПР в группе 1, тогда как в группе 2 отмечалась более «прерывистая» динамика, с частой высокими значениями НР (см. рис. 6, 7).

Также стоит отметить, что оценка ремоделирования по изменению площади каналов показала более высокие значения НР на всех уровнях, что, на наш взгляд может быть связано, во-первых, с тем, что периметр менее чувствителен к расширению с учетом формулы расчет, ведь при увеличении диаметра площадь растет квадратично, тогда как периметр – линейно; а во-вторых более сложная оценка площади при КТ-анализе, связанная с наличием артефактов, пристеночных тромбов и ошибок выделения просвета при извитой анатомии аорты. Таким образом, наш анализ показал, что волюметрическая и планиметрическая оценка ремоделирования по периметру дает более стабильную динамику изменения просветов, тогда как оценка по площади имеет волнообразный характер и сопряжена с более высокой погрешностью.

Таблица 5. Частота развития эндоликов
Table 5. Incidence of endoleaks

Эндолики	Общее, n = 106	1 группа, n = 56	2 группа, n = 50	p-value
После операции				
нет, n (%)	60 (61,9)	31 (56,4)	29 (69,0)	0,065
Ib, n (%)	2 (2,1)	0 (0,0)	2 (4,8)	
II, n (%)	34 (35,1)	24 (43,6)	10 (23,8)	
IV, n (%)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	
6 мес.				
нет, n (%)	64 (70,3)	39 (69,6)	25 (71,4)	0,058
Ib, n (%)	3 (3,3)	0 (0,0)	3 (8,6)	
II, n (%)	24 (26,4)	17 (30,4)	7 (20,0)	
1 год				
нет, n (%)	73 (80,2)	47 (83,9)	26 (74,3)	0,143
Ib, n (%)	5 (5,5)	1 (1,8)	4 (11,4)	
II, n (%)	13 (14,3)	8 (14,3)	5 (14,3)	
2 года				
нет, n (%)	73 (80,2)	47 (83,9)	26 (74,3)	0,028
Ib, n (%)	9 (9,9)	2 (3,6)	7 (20,0)	
II, n (%)	9 (9,9)	7 (12,5)	2 (5,7)	
3 года				
нет, n (%)	74 (81,3)	48 (85,7)	26 (74,3)	0,089
Ib, n (%)	10 (11,0)	3 (5,4)	7 (20,0)	
II, n (%)	7 (7,7)	5 (8,9)	2 (5,7)	
4 года				
нет, n (%)	73 (80,2)	47 (83,9)	26 (74,3)	0,064
Ib, n (%)	12 (13,2)	4 (7,1)	8 (22,9)	
II, n (%)	6 (6,6)	5 (8,9)	1 (2,9)	
5 лет				
нет, n (%)	73 (80,2)	48 (85,7)	25 (71,4)	0,039
Ib, n (%)	13 (14,3)	4 (7,1)	9 (25,7)	
II, n (%)	5 (5,5)	4 (7,1)	1 (2,9)	
Более 5 лет				
нет, n (%)	71 (78,0)	48 (85,7)	23 (65,7)	0,009
Ib, n (%)	15 (16,5)	4 (7,1)	11 (31,4)	
II, n (%)	5 (5,5)	4 (7,1)	1 (2,9)	

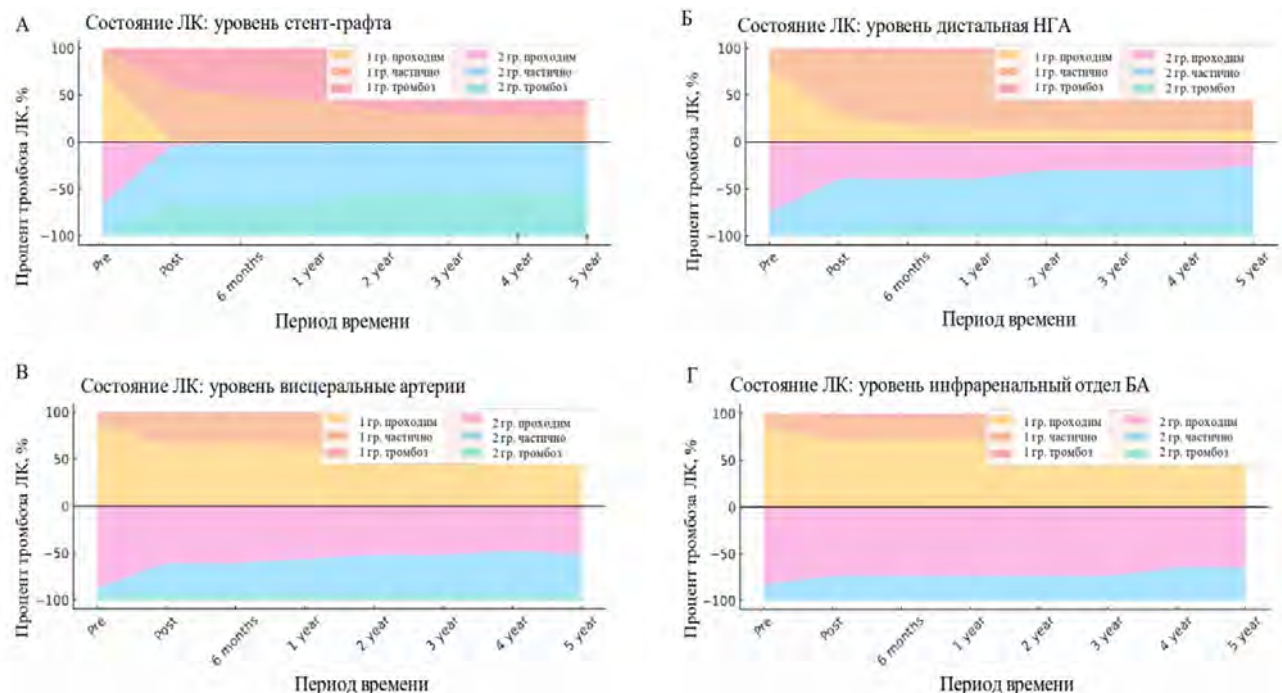


Рис. 4. Состояние просвета ложного канала (инвертирован для группы 2). А – состояние ложного канала на уровне стент-графта; Б – состояние ложного канала на уровне дистальной НГА; В – состояние ложного канала на уровне висцеральных ветвей; Г – состояние ложного канала на уровне брюшной аорты.

Fig. 4. Status of the false lumen (inverted for Group 2). A – false lumen status at the stent-graft level; B – false lumen status at the distal descending thoracic aorta level; C – false lumen status at the level of the visceral branches; D – false lumen status at the abdominal aorta level.

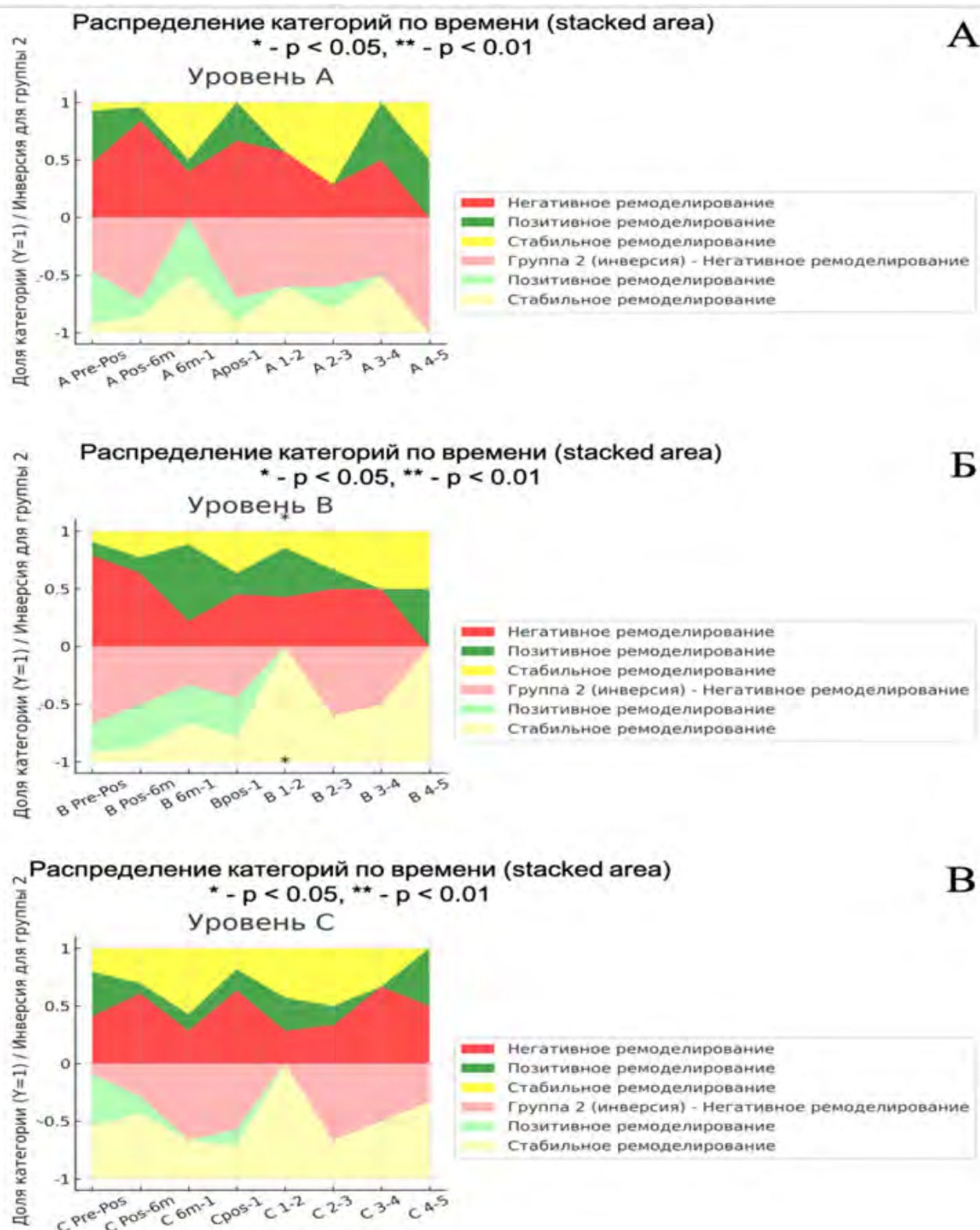


Рис. 5. Сравнительная волюметрическая оценка ремоделирования. Ремоделирование классифицировано как негативное (НР, красный), позитивное (ПР, зеленый) или стабильное (СР, желтый). А – ремоделирование на уровне А (уровень стент-графта); Б – ремоделирование на уровне В (уровень дистальной НГА); В – ремоделирование на уровне С (уровень брюшной аорты)

Fig. 5. Comparative volumetric assessment of aortic remodeling. Remodeling is classified as negative (NR, red), positive (PR, green), or stable (SR, yellow). А – remodeling at level A (stent graft level); Б – remodeling at level B (distal descending thoracic aorta level); В – remodeling at level C (abdominal aorta level)

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые проведена оценка ремоделирования аорты после ЗХС с использованием

расслоение-специфического и классических гибридных протезов на основании стандартизированного комплексного планиметрического и волюметрического протокола. Полученные данные подтверждают полноту, высокую ин-

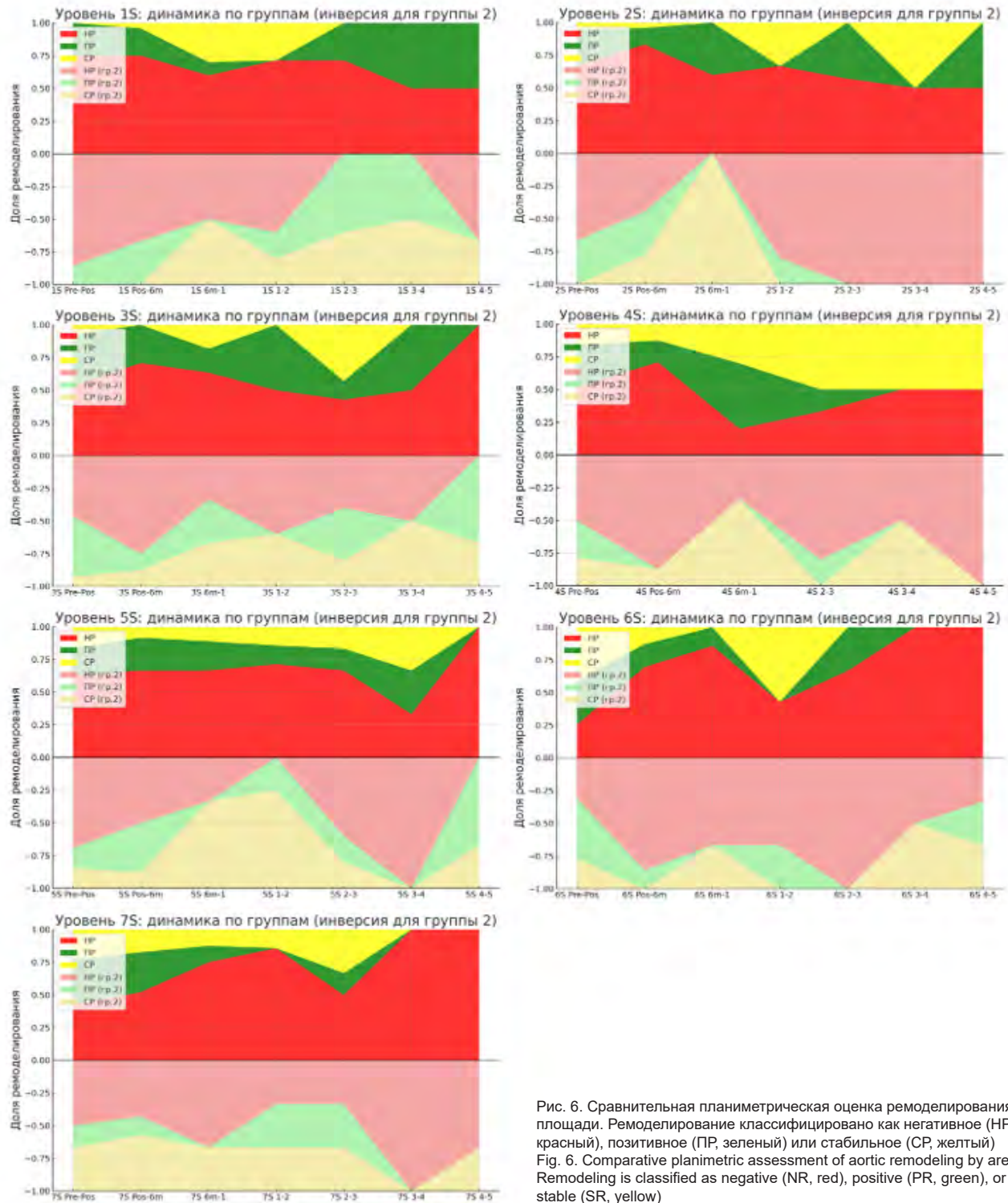


Рис. 6. Сравнительная планиметрическая оценка ремоделирования по площади. Ремоделирование классифицировано как негативное (НР, красный), позитивное (ПР, зеленый) или стабильное (СР, желтый)
 Fig. 6. Comparative planimetric assessment of aortic remodeling by area. Remodeling is classified as negative (NR, red), positive (PR, green), or stable (SR, yellow)

формативность и актуальность предложенного протокола оценки ремоделирования аорты, разработанного в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. Использование объективных критериев, включая волюметрию и планиметрию, позволило выявить тенденции механизма ремоделирования аорты после операции ЗХС, в том числе и с использованием специфических для расслоения гибридных протезов аорты. Несмотря на то, что на большинстве уровней статистически значимые различия отсутствовали, в данной работе удалось показать, что при одинаково высо-

кой частоте НР в периоде до и после в обеих группах, группа 1 имела более равномерную и стабильную динамику снижения НР, тогда как в группе неспецифических стент-графтов ремоделирование показало волнообразный и порой хаотичный характер (группа 2).

Также важные тенденции стабилизации кривой ремоделирования в группе расслоение-специфического гибридного протеза были отмечены в ремоделировании на уровнях, критически значимых для формирования ДСИФ – дистальный край (уровень 3) и зона ниже (уровень

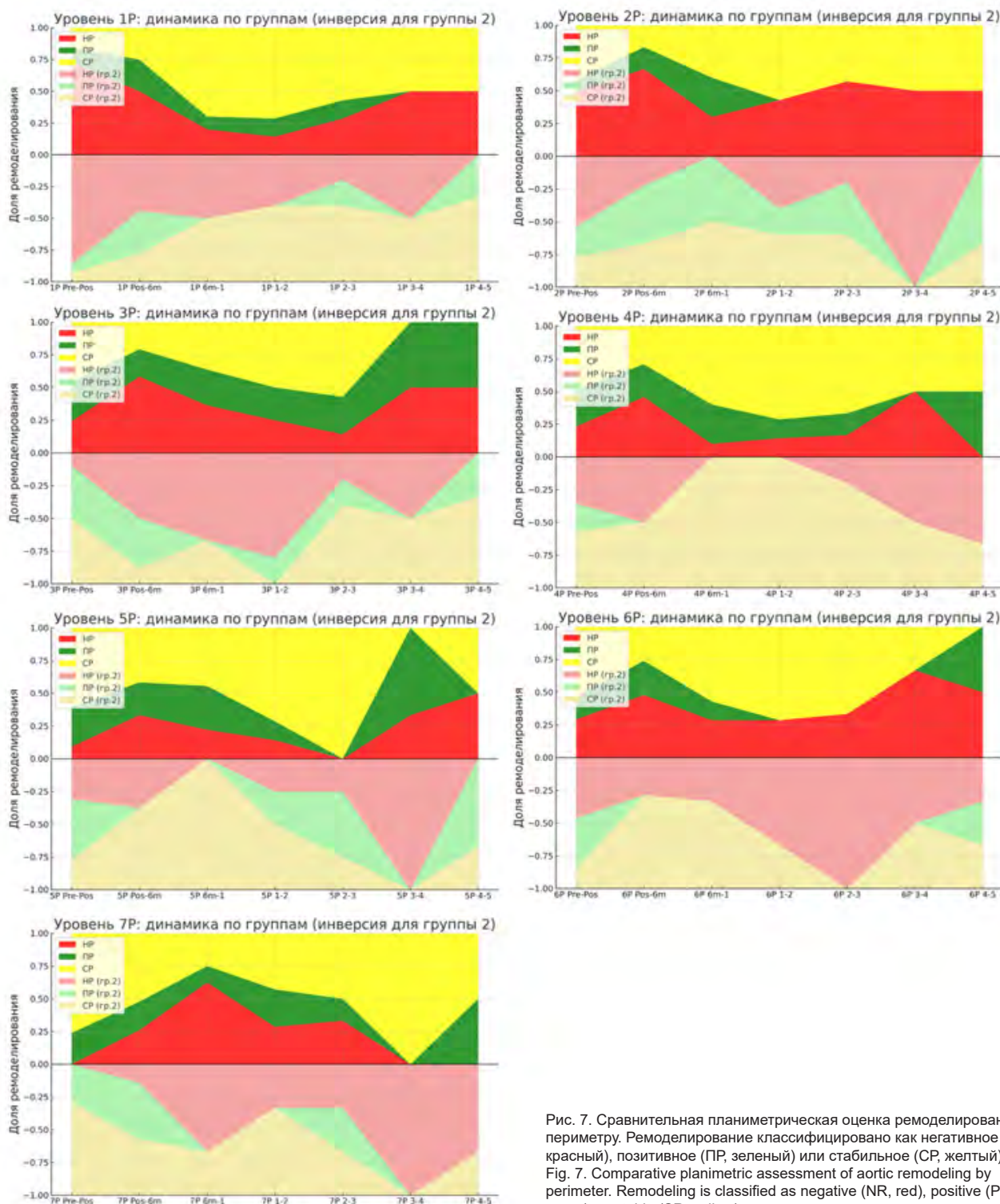


Рис. 7. Сравнительная планиметрическая оценка ремоделирования по периметру. Ремоделирование классифицировано как негативное (НР, красный), позитивное (ПР, зеленый) или стабильное (СР, желтый)
Fig. 7. Comparative planimetric assessment of aortic remodeling by perimeter. Remodeling is classified as negative (NR, red), positive (PR, green), or stable (SR, yellow)

4). Эти результаты согласуются с данными S. Morodomi и соавт., где отмечено, что повышенная жесткость дистального конца стент-графта, оверсайзинг и турбуленция с увеличением сдвигового напряжения дистальнее стент-графта является основным фактором риска развития ДСИФ и НР [9].

В нашем исследовании дизайн гибридного протеза «Мягкого хобота слона» продемонстрировал технические преимущества в отдаленном периоде наблюдения: мягкий и радиально гибкий дистальный участок, отсутствие

жестких металлических колец в дистальной зоне посадки, а также возможность «глубокой» имплантации позволили достичь снижения частоты развития ДСИФ и обеспечить более стабильные результаты ремоделирования. В группе 1 отмечено статистически значимое уменьшение частоты развития ДСИФ по сравнению с группой классических стент-графтов (от 3,6% до 42,9%), тогда как в группе расслоение-специфических стент-графтов эта динамика составила 0–8,9%.

Анализ факторов риска развития ДСИФ подтвердил,

что расслоение-специфический гибридный протез снижает риск развития ДСИФ (ОШ 0,10; 95% ДИ 0,02–0,36; $p = 0,001$). Несмотря на более высокую частоту ранних эндоликов II типа в 1 группе, долгосрочные результаты демонстрируют преимущество гибридного протеза «Мягкий хобот слона» по ключевым критериям стабильности.

Следует отметить, что группы были сопоставимы по диаметрам аорты и отношениям ИК/ОП, основным параметрам анатомии расслоения аорты в виде отхождения ветвей, наличия сообщений между каналами, типам и стадиям расслоения аорты, что исключает систематическую ошибку и подчеркивает реальное влияние конструкции протеза на результаты. Ограничением исследования, на наш взгляд, является кривая обучения и хронологический дисбаланс в группах (гибридный протез «Мягкий хобот слона» начал применяться в 2019 г.)

Этот подход отражает современные тенденции в разработке гибридных протезов для ЗХС, направленные на снижение механического конфликта с хрупкой интимой и уменьшение напряжения в зоне дистального конца стент-графта и дальше, что ранее было подчеркнуто во многих работах [3, 7, 10–15]. Данные исследования еще раз подтверждают, что использование протезов, адаптированных к морфологии расслоенной аорты, ассоциировано с более благоприятным ремоделированием в ранние и отдаленные сроки наблюдения, что позволяет снизить частоту специфических стент-графт-ассоциированных осложнений [10, 14–17].

Кроме того, наше исследование подтвердило, что волюметрическая оценка является более стабильной методикой мониторинга ремоделирования в отличие от планиметрии по площади, чувствительной к артефактам визуализации и локальному расширению ложного канала. Это подтверждает и основоположник D. Dohle, говоря в своей знаковой работе о важности многоуровневого количественного анализа ремоделирования аорты в послеоперационном периоде [4, 8, 18–20].

Заключение

Результаты настоящего исследования подтверждают, что использование расслоение-специфических стент-графтов в хирургии расслоения аорты обеспечивает: 1) более прогнозируемое ремоделирование дистальной аорты в ключевых анатомических зонах в отдаленном периоде; 2) статистически значимое снижение частоты развития ДСИФ и связанных с ним эндоликов 1b типа.

Разработанный протокол оценки ремоделирования, сочетающий плани- и волюметрический анализы, может служить эффективным инструментом стандартизированной оценки результатов хирургии расслоения аорты и уже внедрен и активно используется за пределами РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. Будущие исследования с расширением когорты и включением новых методов визуализации (магнитно-резонансная томография, компьютерное ремоделирование на основе вычислительной гидродинамики) позволят точнее определить критерии выбора персонализированного гибридного протеза.

Таким образом, применение расслоение-специфических гибридных протезов при операции ЗХС ассоциировано со статистически значимо лучшими результатами ремоделирования расслоения аорты в отдаленном периоде по сравнению с классическими протезами.

Литература / References

1. Панфилов Д.С., Козлов Б.Н., Затолокин В.В., Пономаренко И.В., Ходашинский И.А., Шипулин В.М. Профилактика геморрагических осложнений при операциях на грудной аорте. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(11):70–76. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-70-76>.
Panfilov D.S., Kozlov B.N., Zatolokin V.V., Ponomarenko I.V., Khodashinsky I.A., Shipulin V.M. Profilaktika gemorragicheskikh oslozhneniy pri operatsiyakh na grudnoy aorte. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2018;(11):70-76. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-70-76>.
2. Gudbjartsson T., Ahlsson A., Geirsson A., Gunn J., Hjortdal V., Jeppsson A. et al. Acute type A aortic dissection - a review. *Scand. Cardiovasc. J.* 2020;54(1):1–13. <https://doi.org/10.1080/14017431.2019.1660401>.
3. Kozlov B.N., Panfilov D.S., Saushkin V.V., Nasrashvili G.G., Kuznetsov M.S., Nenakhova A.A. et al. Distal aortic remodelling after the standard and the elongated frozen elephant trunk procedure. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2019;29(1):117–123. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivz047>.
4. Kanemitsu S., Taniwaki M., Ishikawa R., Sakamoto S., Mizumoto T. The impact of true lumen morphology on frozen elephant trunk technique in chronic aortic dissection. *J. Thorac. Dis.* 2025;17(4):1906–1918. <https://doi.org/10.21037/jtd-2024-2020>.
5. Kreibich M., Pitts L., Kempfert J., Yildiz M., Schönhoff F., Gaisendrees C. et al. Multicentre frozen elephant trunk technique experience as redo surgery to treat residual type A aortic dissections following ascending aortic replacement. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2024;66(5):ezae401. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezae401>.
6. Osswald A., Tsagakis K., Thielmann M., Lumsden A.B., Ruhparwar A., Karmonik C. et al. An artificial intelligence-based automatic classifier for the presence of false lumen thrombosis after frozen elephant trunk operation. *Diagnostics*. 2024;14(24):2853. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14242853>.
7. Kozlov B., Panfilov D., Lukinov V. Frozen elephant trunk for aortic dissection using different hybrid grafts: Preliminary results from a prospective study. *J. Pers. Med.* 2023;13(5):784. <https://doi.org/10.3390/jpm13050784>.
8. Dohle D.S., Tsagakis K., Janosi R.A., Benedik J., Kühl H., Penkova L. et al. Aortic remodelling in aortic dissection after frozen elephant trunk. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016;49(1):111–117. <https://doi.org/10.1093/ejcts/evz045>.
9. Morodomi S., Okamura H., Ujihara Y., Sugita S., Nakamura M. Finite element analysis and computational fluid dynamics to elucidate the mechanism of distal stent graft-induced new entry after frozen elephant trunk technique. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2024;66(5):ezae392. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezae392>.
10. Panfilov D.S., Kozlov B.N., Pryakhin A.S., Kopeva K.V. Frozen elephant trunk technique with different proximal landing zone for aortic dissection. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2021;33(2):286–292. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivab118>.
11. Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Манвелян Д.В., Сондуйев Э.Л., Затолокин В.В., Петлин К.А. Первые результаты хирургической реконструкции аорты с применением отечественного гибридного стент-графта «МедИнж». *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(1):102–107. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-1-101-107>.
Kozlov B.N., Panfilov D.S., Manvelyan D.V., Sonduev E.L., Zatolokin V.V., Petlin K.A. The first results of surgical reconstruction of the aorta using the domestic aortic hybrid stent-graft MedEng. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(1):101–107. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-1-101-107>.
12. Osswald A., Schucht R., Schlosser T., Jánosi R.A., Thielmann M., Weymann A. et al. Changes of stent-graft orientation after frozen elephant trunk treatment in aortic dissection. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2021;60(2):359–366. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab055>.
13. Tsagakis K., Wendt D., Dimitriou A.M., Thielmann M., Shehada S.E., El Gabry M. et al. The frozen elephant trunk treatment is the operation of choice for all kinds of arch disease. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2018;59(4):540–546. <https://doi.org/10.23736/S0021-9509.18.10597-0>.
14. Kreibich M., Bunte D., Berger T., Vötsch A., Rylski B., Krombholz-Reindl P. et al. Distal stent graft-induced new entries after the frozen elephant trunk procedure. *Ann. Thorac. Surg.* 2020;110(4):1271–1279. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2020.02.017>.
15. Kreibich M., Berger T., Rylski B., Chen Z., Beyersdorf F., Siepe M. et al. Aortic reinterventions after the frozen elephant trunk procedure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2020;159(2):392–399.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.02.069>.

16. Tsagakis K., Jakob H. Which frozen elephant trunk offers the optimal solution? Reflections from Essen Group. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019;31(4):679–685. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2019.05.038>.
17. Панфилов Д.С., Козлов Б.Н., Саушкин В.В., Шипулин В.М. Гибридное хирургическое лечение аневризмы восходящей аорты в сочетании с синдромом «shaggy aorta». *Кардиология*. 2019;59(5S):65–68. <https://doi.org/10.18087/cardio.2646>.
Panfilov D.S., Kozlov B.N., Saushkin V.V., Shipulin V.M. Hybrid treatment of the ascending aortic aneurysm and “shaggy aorta” syndrome. *Kardiologiya*. 2019;59(5S):65–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2646>.
18. Takei Y., Takei Y., Miyazaki S., Suzuki K., Saito S., Oogaki H., Muraoka Y. et al. Hemodynamic predictors of negative false lumen remodeling after frozen elephant trunk for acute aortic dissection. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2024;72(6):376–386. <https://doi.org/10.1007/s11748-023-01984-x>.
19. Borghese O., Sajiram S., Lee M., Olayiwola A., Adams B., Oo A.Y. et al. Frozen elephant trunk procedure for acute type a aortic dissection: Analysis of distal aortic remodeling according to the Society for Vascular Surgery (SVS)/Society of Thoracic Surgeons (STS) reporting standard. *Ann. Vasc. Surg.* 2024;108:346–354. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2024.06.009>.
20. Ruiz-Muñoz A., Guala A., Dux-Santoy L., Teixidó-Turà G., Valente F., Garrido-Oliver J. et al. False lumen hemodynamics and partial thrombosis in chronic aortic dissection of the descending aorta. *Eur. Radiol.* 2024;34(8):5190–5200. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10513-6>.

Информация о вкладе авторов

Чарчян Э.Р. – концепция и дизайн исследования, редактирование, непосредственное участие в операциях; Брешенков Д.Г. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, статистическая обработка, написание текста, редактирование, непосредственное участие в операциях; Ховрин В.В. – сбор материала, концепция и дизайн исследования; Куличкин А.С., Малахова М.В., Федулова С.В. – сбор материала; Чакал Д.А. – сбор материала, непосредственное участие в операциях; Степаненко А.Б. – концепция и дизайн исследования, сбор материала; Белов Ю.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование, непосредственное участие в операциях.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Чарчян Эдуард Рафаэлович, д-р мед. наук, член-корр. РАН, заведующий отделением реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии, ГНЦ ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия, e-mail: charchmed@yahoo.com; <http://orcid.org/0000-0002-0488-2560>.

Брешенков Денис Геннадьевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, врач сердечно-сосудистый хирург, отделение реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии, ГНЦ ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия, e-mail: denisbreshenkov@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-9459-9282>.

Ховрин Валерий Владиславович, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, отделения рентгенодиагностики и компьютерной томографии, ГНЦ ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-6720-4126>.

Куличкин Алексей Сергеевич, врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики и компьютерной томографии, ГНЦ ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1256-560X>.

Малахова Мария Владимировна, канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики и компьютерной томографии, ГНЦ ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9985-3753>.

Федулова Светлана Вячеславовна, канд. мед. наук, зав. лабораторией интраоперационной диагностики, ГНЦ ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0563-2897>.

Чакал Дейяра Алиевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии, ГНЦ ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-3542-0315>.

Степаненко Анна Борисовна, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, профессор отделения реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии, ГНЦ ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-8768-127X>.

Белов Юрий Владимирович, академик РАН, директор института кардио-аортальной хирургии ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, ГНЦ ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия, e-mail: belovmed@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-9280-8845>.

Information on author contributions

Charchyan E.R. – study concept and design, editing, direct participation in surgeries. Breshenkov D.G. – study concept and design, data collection, statistical analysis, manuscript writing, editing, direct participation in surgeries. Khovrin V.V. – data collection, study concept and design. Kulichkin A.S. – data collection. Malakhova M.V. – data collection. Fedulova S.V. – data collection. Chakal D.A. – data collection, direct participation in surgeries. Stepanenko A.B. – study concept and design, data collection. Belov Yu.V. – study concept and design, editing, direct participation in surgeries.

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

Information about the authors

Eduard R. Charchyan, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the RAS, Head of the Department of Reconstructive Cardiovascular Surgery, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia, e-mail: charchmed@yahoo.com; <http://orcid.org/0000-0002-0488-2560>.

Denis G. Breshenkov, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Cardiovascular Surgeon, Department of Reconstructive Cardiovascular Surgery, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia, e-mail: denisbreshenkov@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-9459-9282>.

Valeriy V. Khovrin, Dr. Sci. (Med.), Chief Research Scientist, Department of X-ray Diagnostics and Computed Tomography Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-6720-4126>.

Aleksey S. Kulichkin, Radiologist, Department of X-ray Diagnostics and Computed Tomography, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1256-560X>.

Mariya V. Malakhova, Cand. Sci. (Med.), Radiologist, Department of X-ray Diagnostics and Computed Tomography, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9985-3753>.

Svetlana V. Fedulova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Intraoperative Diagnostics Laboratory, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0563-2897>.

Deyyara A. Chakal, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Reconstructive Cardiovascular Surgery, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-3542-0315>.

Anna B. Stepanenko, Dr. Sci. (Med.), Chief Research Scientist, Professor, Department of Reconstructive Cardiovascular Surgery, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-8768-127X>.

Yuriy V. Belov, Dr. Sci. (Med.), Academician of the RAS, Director, Institute of Cardio-Aortic Surgery, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia, e-mail: belovmed@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-9280-8845>.

Received 08.08.2025;
review received 18.08.2025;
accepted for publication 03.09.2025.

Поступила 08.08.2025;
рецензия получена 18.08.2025;
принята к публикации 03.09.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-161-169>
УДК 616.12-005.4:616.126.52-089.844-77-071

Одноцентровое исследование госпитальных результатов трансаортальной имплантации протеза «МедЛАБ-КТ» у пациентов с сочетанной ишемической болезнью сердца

Базылев В.В.¹, Воеводин А.Б.¹, Потопальский И.Д.¹, Карнахин В.А.¹,
Гамзаев А.Б.²

¹ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФЦССХ Минздрава России (Пенза)), 440071, Российская Федерация, Пенза, ул. Стасова, 6

² Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ПИМУ Минздрава России), 603005, Российская Федерация, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Аннотация

Введение. Протезирование аортального клапана (ПАК) – одна из наиболее часто выполняемых процедур в кардиохирургии, которая существенно улучшает качество жизни и увеличивает ее продолжительность. В последнее время активно применяется транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК), что особенно актуально у пациентов с сопутствующей патологией, в частности с ишемической болезнью сердца (ИБС) [6]. В данной статье мы описываем опыт успешного хирургического лечения пациентов, которым выполнялась ТИАК в сочетании с коронарным шунтированием (КШ).

Цель исследования: сравнить результаты открытой трансаортальной имплантации протеза «МедЛАБ-КТ» в сочетании с КШ, полученные на госпитальном этапе, с аналогичными показателями при ПАК механическим протезом с КШ.

Материал и методы. В исследование включены пациенты, оперированные в клинике в период с июня 2020 по ноябрь 2023 гг. Выполнено ретроспективное обсервационное сравнение результатов хирургического лечения двух групп пациентов. Группу 1 (исследуемую) составили 60 пациентов, перенесших открытую трансаортальную имплантацию протеза «МедЛАБ-КТ» в сочетании с КШ; группу 2 (контрольную) – 99 участников, которым выполнялось ПАК механическим протезом и КШ. Методом псевдорандомизации Propensity Score Matching (PSM) из группы сравнения были отобраны 60 больных.

Результаты. Время искусственного кровообращения (ИК) достоверно меньше в группе «МедЛАБ-КТ» + КШ – $57,4 \pm 8,3$ мин ($p = 0,003$). Выявлено статистически значимое различие времени пережатия аорты: в исследуемой группе данный показатель имел значение $43,2 \pm 5,2$ мин, в группе сравнения – $75,4 \pm 9,2$ мин ($p = 0,002$). Статистически значимых различий по длительности операции ($p = 0,224$), продолжительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ($p = 0,805$) и госпитализации ($p = 0,783$) не зафиксировано.

Заключение. Предлагаемый способ открытой трансаортальной имплантации протеза «МедЛАБ-КТ» в сочетании с КШ позволяет существенно сократить время ИК и ишемии миокарда (ИМ), что положительно сказывается на течении послеоперационного периода.

Ключевые слова:	протезирование аортального клапана; транскатетерная имплантация; коронарное шунтирование.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено локальным этическим комитетом, заседание № 106/2 от 18.04.2024 г.
Для цитирования:	Базылев В.В., Воеводин А.Б., Потопальский И.Д., Карнахин В.А., Гамзаев А.Б. Одноцентровое исследование госпитальных результатов трансаортальной имплантации протеза «МедЛАБ-КТ» у пациентов с сочетанной ишемической болезнью сердца. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):161–169. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-161-169

Hospital outcomes of transaortic implantation of the «MedLAB-CT» prosthesis in patients with combined coronary artery disease: a single-center study

Bazylev V.V.¹, Voevodin A.B.¹, Potopalskiy I.D.¹, Karnakhin V.A.¹, Gamzaev A.B.²

¹ The Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation (Penza) ("FCSSKh" of the Ministry of Health of the Russian Federation), 6, Stasova, Penza, 440071, Russian Federation

² Privolzhsky Research Medical University Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Privolzhsky Research Medical University), 10/1, Minin and Pozharsky square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

Abstract

Introduction. Aortic valve replacement (AVR) is one of the most frequently performed procedures in cardiac surgery, which significantly improves the quality of life and increases its duration. Recently, transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has been actively used, which is especially important in patients with concomitant pathology, in particular coronary heart disease (CHD). In this article, we describe the experience of successful surgical treatment of patients who underwent TAVI in combination with coronary artery bypass grafting.

Aim: To compare the results of open transaortic implantation of the "MedLAB-CT" prosthesis in combination with coronary bypass surgery, in comparison with similar indicators when replacing the aortic valve with a mechanical prosthesis with coronary artery bypass grafting, at the hospital stage.

Material and Methods. Patients operated in the clinic from June 2020 to November 2023. A retrospective observational comparison of the results of surgical treatment of two groups of patients was performed: Group 1 - study group, which consisted of 60 patients who underwent open transaortic implantation of the prosthesis "MedLAB-CT" in combination with CABG. Group 2 - control group, it included 99 patients who underwent AVR with a mechanical prosthesis and CABG. Using the Propensity Score Matching (PSM) pseudorandomization method, 60 patients were selected from the comparison group.

Results. Cardiopulmonary bypass time was significantly less in the "MedLAB-CT" + CABG group – 57.4 ± 8.3 min ($p = 0.003$). A statistical difference in the time of aortic clamping was revealed: in the study group had a value of 43.2 ± 5.2 min, in the comparison group 75.4 ± 9.2 min ($p = 0.002$). There were no statistically significant differences in the duration of surgery ($p = 0.224$), length of stay in the intensive care unit ($p = 0.805$) and hospitalization ($p = 0.783$).

Conclusion. The proposed method of open transaortic implantation of the MedLAB-CT prosthesis in combination with coronary bypass surgery can significantly reduce the time of cardiopulmonary bypass and myocardial ischemia, which has a positive effect on the course of the postoperative period.

Keywords:	aortic valve replacement; transcatheter implantation; coronary bypass surgery.
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 approved by the Ethics Committee of The Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation (Penza) (protocol No. 106/2 from 18.04.2024).
For citation:	Bazylev V.V., Voevodin A.B., Potopalskiy I.D., Karnakhin V.A., Gamzaev A.B. Hospital outcomes of transaortic implantation of the «MedLAB-CT» prosthesis in patients with combined coronary artery disease: a single-center study. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):161–169. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-161-169

Введение

Протезирование аортального клапана (ПАК) – одна из наиболее часто выполняемых процедур в кардиохирургии, которая существенно улучшает качество жизни и увеличивает ее продолжительность [1]. Примерно у 60% пациентов с критическим аортальным стенозом (АС) имеется значимое поражение коронарных артерий. Полная хирургическая коррекция у данной группы пациентов сопровождается высоким уровнем летальности – до 11,2% [2].

С 2002 г. активно применяется транскатетерная методика имплантации протеза аортального клапана (ТИАК), хорошо зарекомендовавшая себя, согласно результатам многочисленных исследований [3, 4]. В последнее время ТИАК становится методом выбора даже у пациентов среднего и низкого риска с тяжелым стенозом АК [5]. Основные преимущества транскатетерной имплантации бесшовных протезов – отличные гемодинамические показатели и значительное сокращение времени имплантации за счет непосредственного визуального контроля,

что особенно актуально у пациентов с сопутствующей патологией, в частности с ишемической болезнью сердца (ИБС) [6]. В настоящее время вопрос о тактике и последовательности коррекции порока АК и лечении ИБС остается обсуждаемым [7]. С целью упрощения методики имплантации, а следовательно, сокращения времени ишемии миокарда (ИМ) и искусственного кровообращения (ИК), разрабатывают и внедряют в клиническую практику новые модели протезов [8]. С февраля 2016 г. на базе нашего центра выполняется транскатетерная замена АК с использованием первого российского протеза «МедЛАБ-КТ». Разработана методика открытой трансаортальной имплантации баллон-расширяемого клапана «МедЛАБ-КТ», которая помимо прочего позволяет сочетанно выполнять коррекцию порока АК и коронарное шунтирование (КШ).

Получены хорошие госпитальные и среднесрочные клинические и гемодинамические результаты [9].

Цель исследования: сравнить результаты открытой трансаортальной имплантации протеза «МедЛАБ-КТ» в сочетании с КШ, полученные на госпитальном этапе, с аналогичными показателями при ПАК механическим протезом с КШ.

Материал и методы

В исследование включены пациенты, оперированные в клинике в период с июня 2020 по ноябрь 2023 гг. Пациентам была выполнена коррекция порока АК методом трансаортальной имплантации протеза «МедЛАБ-КТ» или ПАК механическим протезом в сочетании с КШ. Проведено ретроспективное обсервационное сравнение результатов хирургического лечения двух групп пациентов. Группу 1 (исследуемую) составили 60 пациентов, перенесших открытую трансаортальную имплантацию протеза «МедЛАБ-КТ» в сочетании с КШ. В группу 2 (контрольную) вошли 99 участников, которым выполнялось ПАК механическим протезом и КШ. Для устранения исходных различий между группами применяли метод подбора групп по индексу соответствия (псевдорандомизация, англ. Propensity Score Matching, PSM).

Протез «МедЛАБ-КТ» представляет собой баллон-расширяемый стент из нержавеющей стали с запирательным элементом в виде трех лепестковых створок из пористого политетрафторэтилена (ПТФЭ) толщиной 0,1 мм (рис. 1).

В группе сравнения у всех пациентов имплантировали полнопроточный механический протез «МедИнж-СТ». Критериями включения в исследование являлся требующий хирургической коррекции дегенеративный порок АК (средний градиент на АК > 40 мм рт. ст., площадь эффективного отверстия < 1,5 см²) и гемодинамически значимое поражение коронарных артерий с Syntax Score < 22. Определены следующие критерии исключения: кардиохирургическое вмешательство в анамнезе, изолированное поражение АК, сопутствующее поражение других клапанов, высокая легочная гипертензия (среднее давление в легочной артерии выше 60 мм рт. ст.), диаметр восходящего отдела аорты более 45 мм, имплантация биологического протеза, расширение корня аорты и другие вмешательства на АК, за исключением механического протеза и протеза «МедЛАБ-КТ», а также Syntax Score ≥ 22. Статистически значимых различий между группами не получено. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, заседание № 106/2 от 18.04.2024 г. У

всех пациентов отмечен высокий показатель по шкале Euroscore II – более 5%.

Для оценки гемодинамических параметров использовали ультразвуковые диагностические системы Vivid 9, Vivid 7 Dimension, Vivid 7 Pro (GE, США). Обследование проводили по стандартному протоколу эхокардиографического исследования в соответствии с рекомендациями Комитета по номенклатуре и стандартизации двумерной эхокардиографии (ЭхоКГ) и доплеровских исследований при Американской ассоциации по ЭхоКГ [10].

Особенности оперативного вмешательства

Доступ к сердцу осуществляли через срединную стернотомию. Большая подкожная вена выделялась с окружающими тканями по методике D. Souza [11]. Конduit для КШ подготавливались согласно методике «Penza Coronary Technology» [12]. Далее выполняли подключение аппарата ИК: аортальную канюляцию в восходящий отдел аорты, раздельную канюляцию полых вен, дренирование левого желудочка (ЛЖ) через устье правой верхней легочной вены. После начала ИК проводили ревизию коронарного русла. Для защиты миокарда на время пережатия аорты использовали кровяную кардиоплегию в корень аорты или селективно в устья коронарных артерий под контролем давления. Основной этап операции начинали с формирования дистальных анастомозов коронарных шунтов. Кровоток по трансплантатам оценивали с помощью флуометра VeriQ MediStim® (Осло, Норвегия).

После процедуры КШ выполняли замену АК. Выбор размера протеза осуществляли по данным ЭхоКГ, компьютерной томографии корня аорты, а также по результатам интраоперационного прямого измерения фиброзного кольца АК. В группе имплантации протеза «МедЛАБ-КТ» после ревизии нативного клапана выполняли частичную резекцию краев створок и удаление кальцинатов в проекции устьев КА. Стент – клапан, установленный на системе доставки для ТИАК, имплантировали под контролем зрения путем медленного, частичного раздувания баллона с возможностью дополнительного позиционирования (рис. 2). Ориентиром глубины имплантации служил верхний край покрытой части стента, который располагали ниже уровня устьев коронарных артерий. Дополнительными швами к фиброзному кольцу клапан не фиксировали.

После имплантации проводили контроль проходимости устьев коронарных артерий, ушивание аортотомного доступа (рис. 3).

Имплантацию механического протеза выполняли по стандартной методике, с полным иссечением створок нативного АК и тщательной декальцинацией фиброзного кольца, с использованием отдельных П-образных швов с тефлоновыми прокладками. После снятия зажима с аорты всем пациентам проводили чреспищеводное эхокардиографическое исследование.

Остальные этапы операции выполняли по общепринятой методике. Пациентам исследуемой группы назначали варфарин на срок 3 мес. после операции, в контрольной группе варфарин назначался на постоянной основе (целевой уровень международного нормализованного отношения в обеих группах 2,0–3,0). Всем пациентам с первых суток назначали антиагрегантную терапию ацетилсалициловой кислотой (100 мг/сут) или клопидогрел (75 мг/сут). При указании в анамнезе на недавние эндоваскулярные вмешательства (сроком до 6 мес.), перенесенный в предшествующие 12 мес. инфаркт миокарда, а



Рис. 1. Протез аортального клапана «МедЛАБ-КТ»
Fig. 1. «MedLAB-KT» aortic valve prosthesis

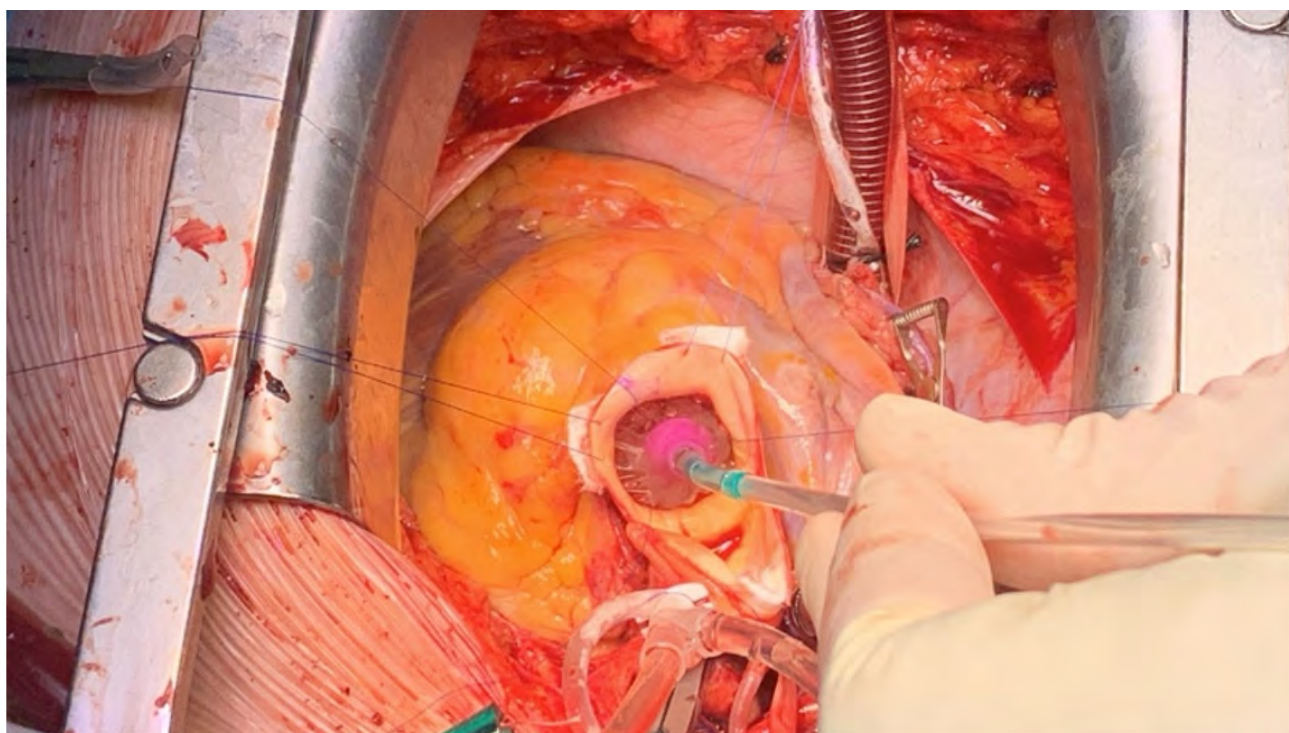


Рис. 2. Техника имплантации протеза «МедЛАБ-КТ»
Fig. 2. "MedLAB-KT" prosthesis implantation technique

также после сложных реконструктивных вмешательств на коронарных артериях проводили двойную антиагрегантную терапию. Всем больным через 6–12 ч после операции назначали антикоагулянтную терапию в виде введения низкомолекулярного гепарина в профилактической дозе в течение первых 3 сут после операции.

Оценку результатов осуществляли в период госпитализации. Первичная конечная точка – оценка больших сердечно-сосудистых событий (летальность, частота развития инфаркта миокарда, мозгового инсульта). Вторичные конечные точки – кровотечение в послеоперационном периоде, имплантации постоянного электрокар-

диостимулятора (ЭКС), рецидив стенокардии, средний показатель продолжительности ИК, ИМ, длительности операции, искусственной вентиляции легких (ИВЛ), пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), койко-день после операции, а также гемодинамические показатели АК после операции, согласно данным ЭхоКГ.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы IBM® SPSS® STATISTICS, Version 27 (21.0.0.0). Для каждой перемен-

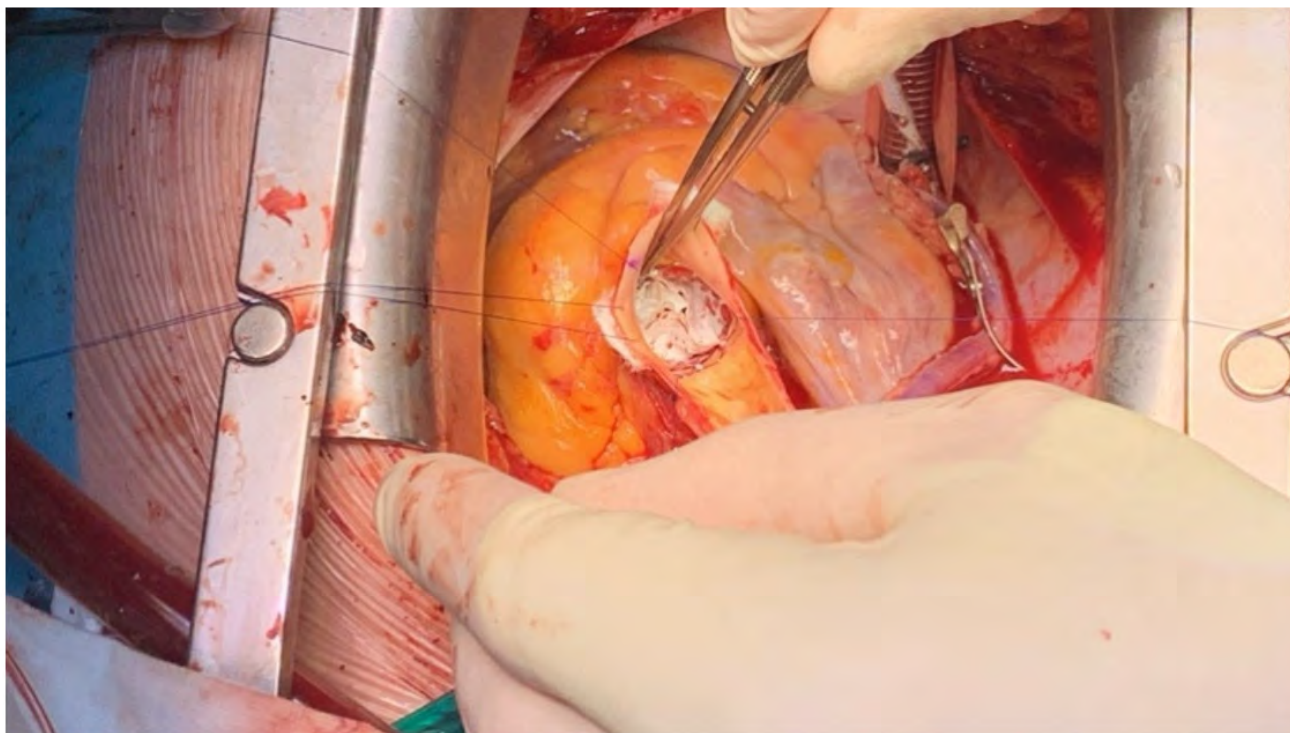


Рис. 3. Имплантированный протез «МедЛАБ-КТ»
Fig. 3. Implanted «MedLAB-KT» prosthesis

ной определяли нормальность распределения с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Данные представлены в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение. Проведена оценка баланса на стандартизированные разности средних (абсолютные разности пропорций для бинарных переменных и абсолютные стандартизированные разности средних для непрерывных переменных). Переменные считали сбалансированными, когда абсолютная стандартизированная разность составляла $\leq 0,1$. В случае нормального распределения количественных переменных значимость различий определяли с помощью теста Стьюдента, при отсутствии нормального распределения – с помощью теста Манна – Уитни. Значимость различий между категориальными величинами определяли с помощью теста χ^2 . Критический уровень значимости был принят за 0,05. Для подбора контрольной группы использовали метод псевдорандомизации Propensity Score Matching (PSM). Использовали алгоритм «ближайшего соседа» 1 : 1 без возвращения. Вероятность лечения оценивали с помощью логистической регрессии. Стандартизованное смещение средних значений всех ковариат после проведения процедуры подбора пар оказалось удовлетворительным. Таким образом, ограничение внутриспарного расстояния не выполнялось.

Результаты

Предоперационная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Между группами выявлены статистически значимые различия по таким показателям, как II функциональный класс стенокардии, II, III класс XCH по NYHA. Использовали метод псевдорандомизации PSM по вышеуказанным факторам. В результате сформирована группа сравнения в количестве 60 участников (табл. 2). Статистически значимые различия между группами отсутствуют.

Гемодинамические характеристики по данным ЭхоКГ до операции представлены в таблице 3.

Интраоперационная характеристика и показатели раннего послеоперационного периода представлены в таблице 4.

Время ИК было достоверно меньше в группе «МедЛАБ-КТ» + КШ – $57,4 \pm 8,3$ мин ($p = 0,003$). Выявлено статистически значимое различие по времени пережатия аорты: в исследуемой группе данный показатель имел значение $43,2 \pm 5,2$ мин, в группе сравнения – $75,4 \pm 9,2$ мин ($p = 0,002$). Статистически значимых различий по длительности операции ($p = 0,224$), продолжительности пребывания в ОРИТ ($p = 0,805$) и госпитализации ($p = 0,783$) не зафиксировано.

Средний диаметр фиброзного кольца АК до операции в группе 1 составлял $21,9 \pm 1,9$; в группе 2 – $24,3 \pm 2,1$ мм ($p = 0,398$). Размерный ряд и количество имплантированных протезов АК представлены в таблице 5.

Средний и максимальный градиент на АК в исследуемой группе был меньше, однако статистической разницы в показателях не установлено. Аортальная недостаточность выше 1-й степени не наблюдалась в представленных группах, парапротезных фистул более 1–2 мм не отмечено. Гемодинамическая характеристика по данным ЭхоКГ после оперативного лечения представлена в таблице 6.

При выполнении ЭхоКГ после операции отмечалось снижение максимального и среднего градиентов, однако статистически значимых данных получено не было. Пациенты выписаны с клиническим улучшением, гемодинамический результат операции во всех случаях расценивался как удовлетворительный, случаев рецидива стенокардии не отмечено.

На госпитальном этапе в исследуемой группе («МедЛАБ-КТ» + КШ) зарегистрирован 1 инфаркт миокарда

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов по группам до процедуры PSM

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients by groups before the PSM procedure

Параметры	«МедЛАБ-КТ» + КШ, n = 60	% (95% ДИ)	ПАК + КШ, n = 99	% (95% ДИ)	p
Возраст, лет	69,8 ± 7,15	[67,9–71,6]	63,8 ± 6,07	[62,5–65,01]	0,523
Женский пол	32	53 [40,9–65,3]	41	41 [32,2–51,3]	0,144
ИМТ	31,3 ± 5,6	[29,8–32,7]	29,6 ± 6,2	[28,4–30,8]	0,839
ФК стенокардии					
I	4	6,6 [2,6–15,9]	7	7,07 [3,5–13,9]	0,923
II	21	35 [24,2–47,6]	53	53,5 [43,8–63]	0,024
III	26	43,3 [31,5–55,9]	32	32,3 [23,9–42]	0,163
IV	8	13,3 [6,9–24,1]	10	10 [5,6–17,6]	0,533
Коронарное поражение					
1-сосудистое	19	31,7 [21,3–44,2]	39	39,4 [30,3–49,2]	0,327
2-сосудистое	18	30 [19,9–42,5]	33	33,3 [24,8–43,1]	0,663
3-сосудистое	23	38,3 [27,1–50,9]	27	27,3 [19,5–36,8]	0,167
Класс ХСН по NYHA					
I	4	6,6 [2,6–15,9]	3	3 [1–8,5]	0,279
II	19	31,7 [21,3–44,2]	56	56,5 [46,7–65,9]	0,003
III	33	55 [42,5–66,9]	36	36,4 [27,6–46,2]	0,022
IV	4	6,6 [2,6–15,9]	4	4 [1,6–9,9]	0,463
Систолическое давление в ЛА	39,4 ± 9,9	[36,8–41,9]	34,7 ± 9,2	[32,9–36,5]	0,728
ХОБЛ	6	10 [4,6–20,2]	4	4,04 [1,6–9,9]	0,134
СД	18	30 [19,9–42,5]	25	25,2 [17,7–34,6]	0,514
ГБ	37	61,7 [49–72,9]	69	69,7 [60–77,9]	0,298
Мультифокальный атеросклероз	17	28,3 [18,5–40,8]	26	26,3 [18,6–35,7]	0,776
ХБП	6	10 [4,6–20,2]	17	17,2 [11–25,8]	0,213
Euroscore II	9,63 ± 2,32	[9–10,2]	7,89 ± 3,78	[7,1–8,6]	0,695

Примечание: здесь и далее: ИМТ – индекс массы тела, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СД – сахарный диабет, ГБ – гипертоническая болезнь, ХБП – хроническая болезнь почек, ЛА – легочная артерия.

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов по группам после процедуры PSM

Table 2. Clinical and demographic characteristics of patients by groups after the PSM procedure

Параметры	«МедЛАБ-КТ» + КШ, n = 60	% (95% ДИ)	ПАК + КШ, n = 60	% (95% ДИ)	p
Возраст, лет	69,8 ± 7,15	[67,9–71,6]	64,4 ± 5,11	[63–65,7]	0,540
Женский пол	32	53 [40,9–65,3]	28	46,6 [34,6–59,1]	0,466
ИМТ	31,3 ± 5,6	[29,8–32,7]	28,7 ± 5,4	[27,3–30]	0,738
ФК стенокардии					
I	4	6,6 [2,6–15,9]	2	3,3 [0,9–11,3]	0,403
II	22	36,6 [25,6–49,3]	30	50 [37,7–62,3]	0,141
III	26	43,3 [31,5–55,9]	24	40 [28,6–52,6]	0,712
IV	8	13,3 [6,9–24,1]	4	6,6 [2,6–15,9]	0,224
Коронарное поражение					
1-сосудистое	19	31,7 [21,3–44,2]	20	33,3 [22,7–45,9]	0,846
2-сосудистое	18	30 [19,9–42,5]	21	35 [24,2–47,6]	0,559
3-сосудистое	23	38,3 [27,1–50,9]	19	31,6 [21,3–44,2]	0,444
Класс ХСН по NYHA					
I	4	6,6 [2,6–15,9]	2	3,3 [0,9–11,3]	0,403
II	19	31,6 [21,3–44,2]	26	43,3 [31,5–55,9]	0,187
III	33	55 [42,5–66,9]	30	50 [37,7–62,3]	0,584
IV	4	6,6 [2,6–15,9]	2	3,3 [0,9–11,3]	0,403
Систолическое давление в ЛА	39,4 ± 9,9	[36,8–41,9]	34,9 ± 10,5	[32,2–37,6]	0,755
ХОБЛ	6	10 [4,6–20,2]	4	4,04 [1,6–9,9]	0,134
СД	18	30 [19,9–42,5]	17	28,3 [18,5–40,7]	0,841
ГБ	37	61,7 [49–72,9]	45	75 [62,7–84,2]	0,117
Мультифокальный атеросклероз	17	28,3 [18,5–40,8]	16	26,6 [17,1–39]	0,839
ХБП	6	10 [4,6–20,2]	11	18,3 [10,6–29,9]	0,191
Euroscore II	9,63 ± 2,32	[9–10,2]	6,54 ± 2,46	[5,9–7,2]	0,362

(1,6%). Частота инсультов составила 1,6% (1 пациент). Был зафиксирован 1 случай кровотечения, потребовавший выполнения повторного вмешательства, а также 1 случай имплантации ЭКС. Ни по одному из перечислен-

ных признаков не получено достоверного различия. Госпитальная летальность в исследуемой группе составила 1,6% (1 пациент). Ранний послеоперационный период пациента осложнился двусторонней полисегментарной

Таблица 3. Показатели эхокардиографии до оперативного лечения

Table 3. Echocardiographic parameters before surgery

Параметры	«МедЛАБ-КТ» + КШ, n = 60	% (95% ДИ)	ПАК + КШ, n = 60	% (95% ДИ)	p
Площадь отверстия, см ²	0,75 ± 0,21	[0,69–0,8]	0,9 ± 0,3	[0,84–0,96]	0,682
Средний градиент, мм рт. ст.	42,9 ± 14,6	[39,1–46,7]	43,7 ± 16,8	[39,4–48]	0,971
Максимальный градиент, мм рт. ст.	71,7 ± 22,9	[65,2–77]	73,4 ± 25,5	[66,8–79,9]	0,960
Фракция выброса ЛЖ, %	57,9 ± 14,4	[54,2–61,6]	56 ± 10,6	[53,3–58,7]	0,915

Таблица 4. Интраоперационные характеристики и показатели раннего послеоперационного периода

Table 4. Intraoperative characteristics and early postoperative period indicators

Параметры	«МедЛАБ-КТ» + КШ, n = 60	% (95% ДИ)	ПАК + КШ, n = 60	% (95% ДИ)	p
Время операции, мин	183,9 ± 18,6	[179–188,7]	256,8 ± 56,7	[242,2–271,4]	0,224
ИК, мин	57,4 ± 8,3	[55,3–59,5]	102,5 ± 12,5	[99,3–105,7]	0,003
ИМ, мин	43,2 ± 5,2	[41,8–44,5]	75,4 ± 9,2	[73–77,7]	0,002
Длительность ИВЛ, ч	13,5 ± 5,1	[12,2–14,8]	15,9 ± 6,2	[14,3–17,5]	0,765
Койко-день в ОРИТ	2,9 ± 2,2	[2,3–3,5]	3,9 ± 3,4	[3–4,8]	0,805
Общий койко-день после операции	10,1 ± 4,1	[8,5–11,7]	12,1 ± 6	[10,5–13,6]	0,783
Индекс шунтирования	2,8 ± 0,8	[2,6–3]	2,5 ± 0,6	[2,3–2,6]	0,764

Таблица 5. Имплантированные протезы аортального клапана

Table 5. Implanted prostheses

Размер протеза	«МедЛАБ-КТ», n = 60	%	«МедИнж-СТ», n = 60	%	p
№ 23	16	26,6	26	43,3	0,056
№ 25	26	43,3	25	41,6	0,854
№ 27	18	30	9	15	0,050

Таблица 6. Показатели эхокардиографии после оперативного лечения

Table 6. Echocardiographic parameters after surgery

Параметры	«МедЛАБ-КТ» + КШ, n = 60	% (95% ДИ)	ПАК + КШ, n = 60	% (95% ДИ)	p
Площадь отверстия, см ²	2,05 ± 0,32	[1,9–2,1]	2,3 ± 0,25	[2,2–2,4]	0,539
Средний градиент, мм рт. ст.	6,5 ± 2,17	[5,9–7,1]	8 ± 2,9	[5–9,4]	0,679
Максимальный градиент, мм рт. ст.	13,6 ± 3,8	[12,6–14,6]	16,7 ± 4,8	[10,8–19,8]	0,613
Фракция выброса ЛЖ, %	58,9 ± 11,2	[56–61,8]	56,3 ± 9,5	[53,8–58,8]	0,859

Таблица 7. Осложнения, связанные с процедурой, в период госпитализации

Table 7. Complications associated with the procedure during hospitalization

Параметры	«МедЛАБ-КТ» + КШ, n = 60	% (95% ДИ)	ПАК + КШ, n = 60	% (95% ДИ)	p
Летальный исход	1	1,6 [0,2–8,8]	2	3,3 [0,9–11,3]	0,559
Инфаркт миокарда	1	1,6 [0,2–8,8]	1	1,6 [0,2–8,9]	1
Инсульт	1	1,6 [0,2–8,8]	2	3,3 [0,9–11,3]	0,559
Кровотечение	2	3,3 [0,9–11,3]	3	5 [1,7–13,7]	0,648
Имплантация постоянного ЭКС	1	1,6 [0,2–8,8]	4	6,6 [2,6–15,9]	0,171
Впервые возникшая фибрилляция предсердий	4	6,6 [2,6–15,9]	6	10 [4,6–20]	0,509

пневмонией. На 30-е сут развилась клиническая картина «острого живота», в связи с чем была выполнена лапаротомия. В дальнейшем отмечались клинические проявления холецистита, выполнялась холецистостомия. Пациент скончался на 37-е сут в ОРИТ на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности.

В группе 2 (ПАК + КШ) зафиксировано 6,6% имплантации ЭКС (4 случая). Госпитальная летальность в группе 2 составила 3,3% (2 пациента). Смерть одного из пациентов наступила от экстракардиальных причин на 9-е сут после оперативного вмешательства. Второй пациент скончался на 41-е сут от прогрессирующей полиорганной недостаточности на фоне ишемического инсульта и пневмонии. Частота развития клинически значимых событий по группам представлена в таблице 7.

Обсуждение

Данная работа демонстрирует опыт применения баллон-расширяемого стент-клапана при открытом хирургическом доступе в сочетании с КШ. К преимуществам методики относятся отсутствие необходимости тотальной резекции створок нативного клапана и полной декардикации корня аорты, а также бесшовный способ имплантации, что значительно сокращает продолжительность ИК и ИМ. Впервые новаторскую чрескожную имплантацию сердечного клапана человеку, используя антеградный трансептальный доступ, в 2002 г. применил A. Cribier. Развитие транскатетерных технологий на сегодняшний день позволяет выполнять коррекцию аортального порока пациентам высокого хирургического риска, ра-

нее считавшимся неоперабельными [13]. Однако метод транскатетерной замены не лишен ограничений: низкое расположение устьев коронарных артерий относительно фиброзного кольца АК, наличие крупных кальцинатов на створках нативного клапана являются противопоказаниями для выбора апикального или феморального доступа [14]. Кроме того, существует когорта тяжелых пациентов с АС, сопутствующим поражением коронарных артерий и / или других клапанов сердца, требующих открытой хирургической коррекции [15]. Наличие ИБС, а также необходимость одномоментного выполнения КШ связаны с более высокой 30-дневной смертностью, согласно данным мировой литературы [16]. Независимым фактором риска летальности у данной группы пациентов является длительное время ИК и пережатия аорты [17].

Основные модели бесшовных протезов, представленные на сегодняшний день (Perceval (Liva Nova, Соединенное Королевство) и Intuity (Edwards Lifesciences, США)), при имплантации требуют прошивания направляющих швов [18]. В случае с имплантацией протеза «МедЛАБ-КТ» дополнительные швы не требуются.

В рандомизированном исследовании PERSIST-AVR (910 пациентов из 47 центров) длительность ИК в группе бесшовных протезов составила $71,0 \pm 34,1$ мин, время ИМ $48,5 \pm 24,7$ мин; сопутствующее КШ выполнено 109 из 447 исследуемых [19]. В 11,1% случаев имплантировали ЭКС. В нашем исследовании мы выявили более низкую продолжительность ИК и ИМ, а также низкий процент осложнений, связанных с нарушениями ритма сердца.

В качестве альтернативы возможно рассматривать трансфеморальную ТИАК и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Согласно исследованию W. Ullah и соавт., в которое были включены 89 314 пациентов, комбинированный чрескожный подход (ТИАК + ЧКВ) в сравнении с открытым протезированием АК + КШ может обеспечить более низкий риск развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) и смертности во время госпитализации, но более высокую частоту 30-дневных осложнений [20].

Методика открытой трансаортальной имплантации при сочетанной патологии сердца нуждается в дальнейшем изучении ее результатов как на госпитальном, так и на отсроченном этапах. Ограничением данного исследования является его одноцентровый и ретроспективный характер, а также малое количество пациентов.

Выводы

В результате сравнения среднего значения времени ИК и ИМ получено значимое преимущество методики «МедЛАБ-КТ» + КШ ($p = 0,003$; $0,002$ соответственно).

Представленный метод продемонстрировал эффективность и безопасность его применения на госпитальном этапе у пациентов высокого хирургического риска с сопутствующей ИБС.

Литература / References

1. Monteagudo-Vela M., Panoulas V., Kourliouros A., Krasopoulos G. Is the quality-of-life improvement after transcatheter aortic valve implantation equivalent to that achieved by surgical aortic valve replacement? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2021;33(6):866–870. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivab186>.
2. Wu J., Cong X., Lou Z., Zhang M. Trend and impact of concomitant CABG and multiple-valve procedure on in-hospital outcomes of SAVR patients. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:740084. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.740084>.
3. Ferlini M., Fortuni F., Di Giacomo C., Comara S., Somaschini A., Oltrona Visconti L. et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgery in low-risk patients: a meta-analysis of randomized studies. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2020;21(2):168–170. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000871>.
4. Reardon M.J., Van Mieghem N.M., Popma J.J., Kleiman N.S., Søndergaard L., Mumtaz M. et al. Surgical or transcatheter aortic valve replacement in intermediate-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2017;376:1321–1331. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700456>.
5. Hofer F., Hengstenberg C., Goliash G., Grygier M., Mascherbauer J., Siller-Matula J.M. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients: a meta-analysis of randomized trials. *Clin. Res. Cardiol.* 2020;109(6):761–775. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01571-2>.
6. Ferrari E., Pozzoli A., Klersy C., Toto F., Torre T., Cassina T. et al. Ten-year experience with transapical and direct transaortic transcatheter aortic valve replacement to address patients with aortic stenosis and peripheral vascular disease. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2022;9(12):422. <https://doi.org/10.3390/jcdd9120422>.
7. Tran Z., Hadaya J., Downey P., Sanaiha Y., Verma A., Shemin R.J. et al. Staged versus concomitant transcatheter aortic valve replacement and percutaneous coronary intervention: A national analysis. *JTCVS Open.* 2022;19(2):148–161. <https://doi.org/10.1016/j.jxion.2022.02.019>.
8. Fialka N.M., El-Andari R., Wang S., Dokollari A., Kent W.D.T., Fatehi Hassanabad A. The perceval sutureless bioprosthetic aortic valve: evolution of surgical valve technology. *Innovations (Phila)*. 2024;19(2):125–135. <https://doi.org/10.1177/15569845241231989>.
9. Базылев В.В., Воеводин А.Б., Сластин Я.С., Кузнецова А.А., Пател М.П. Среднесрочные результаты открытой трансаортальной имплантации протеза «МедЛаб-КТ»: проспективное экспериментальное исследование. *CardioComatica*. 2022;13(2):81–86. <https://doi.org/10.17816/CS109401>.
10. Bazylev V.V., Voevodin A.B., Slastin Ya.S., Kuznetsova A.A., Patel M.P. Mid-term results of open transaortic implantation of the «MedLAB-CT» prosthesis: prospective clinical study. *Cardiosomatics*. 2022;13(2):81–86. <https://doi.org/10.17816/CS109401>.
11. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A. et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur. J. Echocardiogr.* 2006;7(2):79–108. <https://doi.org/10.1016/j.euje.2005.12.0146>.
12. Gomes W.J., Kim K.B., Pinheiro B.B., Souza D.S.R. The no-touch saphenous vein graft in coronary artery bypass surgery. Towards a New Standard? *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2022;37(Spec 1):I–II. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2022-09551>.
13. Базылев В.В., Тунгусов Д.С., Воеводин А.Б., Раджабов Д.А. Сравнительная оценка проходимости шунтов к бассейну правой коронарной артерии от правой и левой внутренних грудных артерий в среднесрочном периоде. *Грубая и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;3(63):195–199. <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2021-63-3-195-199>.
14. Bazylev V.V., Tungusov D.S., Voevodin A.B., Rajabov D.A. Comparative assessment of the patency of shunts to the right coronary artery basin from the right and left internal thoracic arteries in the medium term. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2021;63(3):195–199. (In Russ.). <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2021-63-3-195-199>.
15. Eltchaninoff H., Gilard M., Cribier A. TAVI at 20: how a crazy idea led to a clinical revolution. *EuroIntervention*. 2022;18(1):15–18. <https://doi.org/10.4244/EIJ-E-22-00007>.
16. Morello A., Corcione N., Ferraro P., Cimmino M., Pepe M., Cassese M. et al. The best way to transcatheter aortic valve implantation: From standard to new approaches. *Int. J. Cardiol.* 2021;322:86–94. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.08.036>.
17. Heo M., Kim M.Y., Lee J.H., Chung S., Sung K., Kim W.S. et al. Aortic valve replacement and concomitant multi-vessel coronary artery bypass: The impact of using the bilateral internal thoracic arteries on early and late clinical outcomes. *J. Chest. Surg.* 2023;56(3):197–203. <https://doi.org/10.5090/jcs.22.122>.
18. Biancari F., Martin M., Bordin G., Vettore E., Vinco G., Anttila V. et al. Basic data from 176 studies on the immediate outcome after aortic valve replacement with or without coronary artery bypass surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2014;28(5):1251–1256. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2013.07.020>.
19. Chalmers J., Pullan M., Mediratta N., Poullis M. A need for speed? Bypass time and outcomes after isolated aortic valve replacement

- surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2014;19:21–26. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivu102>.
18. Царев Б.С., Богачев-Прокофьев А.В., Шарифулин Р.М., Афанасьев А.В., Чернявский А.М. Роль бесшовных технологий для хирургии аортального клапана в эру транскатетерных клапанов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5714. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5714>.
Tsarev B.S., Bogachev-Prokofiev A.V., Sharifulin R.M., Afanasyev A.V., Chernyavsky A.M. Role of sutureless aortic valve replacement in the era of transcatheter valves. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5714. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5714>.
 19. Fischlein T., Folliquet T., Meuris B., Shrestha M.L., Roselli E.E., McGlothlin A. et al. Sutureless versus conventional bioprostheses for aortic valve replacement in severe symptomatic aortic valve stenosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2021;161:920–932. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.11.162>.
 20. Ullah W., Sarvepalli D., Kumar A., Zahid S., Saleem S., Muhammadzai H.Z.U. et al. Trends and outcomes of combined percutaneous (TAVI+PCI) and surgical approach (SAVR+CABG) for patients with aortic valve and coronary artery disease: A National Readmission Database (NRD) analysis. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2023;102(5):946–957. <https://doi.org/10.1002/ccd.30832>.

Информация о вкладе авторов

Базылев В.В., Воеводин А.Б. – концепция и дизайн статьи; Потопальский И.Д., Карнахин В.А. – сбор и обработка материала; Воеводин А.Б., Потопальский И.Д., Гамзаев А.Б. – написание текста; Базылев В.В., Воеводин А.Б., Гамзаев А.Б. – редактирование.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Базылев Владлен Владленович, д-р мед. наук, профессор, главный врач ФЦССХ Минздрава России, Пенза, Россия, e-mail: cardio-penza@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6089-9722>.

Воеводин Андрей Борисович, канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, заведующий кардиохирургическим отделением № 2, ФЦССХ Минздрава России, Пенза, Россия, e-mail: vovodina.ab@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7078-1274>.

Потопальский Иван Дмитриевич, врач-сердечно-сосудистый хирург, ФЦССХ Минздрава России, Пенза, Россия, e-mail: potopalskiy.i@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6412-7893>.

Карнахин Вадим Александрович, канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, ФЦССХ Минздрава России, Пенза, Россия, e-mail: vkhn@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0002-1815-7116>.

Гамзаев Алишир Баги оглы, д-р мед. наук, профессор, кафедра рентгеноваскулярной диагностики и лечения, Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия, e-mail: a.gamzaev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7617-9578>.

Поступила 09.12.2024;
рецензия получена 07.04.2025;
принята к публикации 28.04.2025.

Information on author contributions

Bazylev V.V., Voevodin A.V. – study concept and design; Potopalskiy I.D., Karnakhin V.A. – data collection and processing; Voevodin A.V., Potopalskiy I.D., Gamzaev A.B. – text writing; Bazylev V.V., Voevodin A.V., Gamzaev A.B. – editing.

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

Information about the authors

Vladlen V. Bazylev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Penza, Russia, e-mail: cardio-penza@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6089-9722>.

Andrey B. Voevodin, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Head of Department of Cardiac Surgery #2, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Penza, Russia, e-mail: vovodina.ab@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7078-1274>.

Ivan D. Potopalskiy, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiac Surgery #2, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Penza, Russia, e-mail: potopalskiy.i@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6412-7893>.

Vadim A. Karnakhin, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiac Surgery No. 2, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Penza, Russia, e-mail: vkhn@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0002-1815-7116>.

Alishir B. Gamzaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Endovascular Diagnostics and Treatment, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: a.gamzaev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7617-9578>.

Received 09.12.2024;
review received 07.04.2025;
accepted for publication 28.04.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-170-177>
УДК 616.233-002.3-002.2

Персонализированный алгоритм прогнозирования формирования бронхоэктазов у больных хроническим слизисто-гнойным бронхитом

Вязовой А.В., Полунина Е.А., Прокофьева Т.В., Полунина О.С.

Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Астраханский ГМУ Минздрава России), 414000, Российская Федерация, Астрахань, ул. Бакинская, 121

Аннотация

Введение. Хронический бронхит – наиболее распространенное хроническое заболевание легких. Основная проблема данного заболевания состоит в поздней диагностике вследствие невыраженной клинической симптоматики и несвоевременного обращения пациентов за медицинской помощью. Одним из инструментов для решения данной проблемы является поиск предикторов развития бронхоэктазов у больных хроническим слизисто-гнойным бронхитом.

Цель: оптимизация прогнозирования формирования бронхоэктазов у пациентов с хроническим слизисто-гнойным бронхитом.

Материал и методы. Проведено наблюдение за 92 пациентами с хроническим слизисто-гнойным бронхитом, предпринята попытка прогнозирования формирования у них бронхоэктазов через 12 мес. наблюдения. Через указанное время оценили течение хронического заболевания. Основную группу разделили на две подгруппы в зависимости от развития бронхоэктазов по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК). В исследовании было две контрольные точки: первая – обострение хронического слизисто-гнойного бронхита, вторая – через 12 мес. после первой контрольной точки. Определялось содержание циркулирующих аннексин V мононуклеаров, находящихся на разных стадиях апоптоза, и нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ).

Результаты. Установлено, что увеличение значения НЛИ при обострении хронического слизисто-гнойного бронхита на единицу увеличивает риск формирования бронхоэктазов в 57,136 раза. Наличие ассоциации микробных агентов увеличивает риск формирования бронхоэктазов в 57,077 раза. Увеличение удельного веса (%) циркулирующих аннексин V мононуклеаров на ранней стадии апоптоза в начале обострения на 1% увеличивает риск формирования бронхоэктазов в 4,982 раза, увеличение продолжительности заболевания на 1 год увеличивает риск в 1,633 раза.

Выводы. Полученный персонализированный алгоритм прогнозирования вероятности формирования бронхоэктазов у больных хроническим слизисто-гнойным бронхитом обладает высокой чувствительностью и специфичностью – 96,6 и 98,4% соответственно.

Ключевые слова:	хронический слизисто-гнойный бронхит; апоптоз; нейтрофильно-лимфоцитарный индекс; бронхоэктазы.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	проведение данного исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России (от 25.12.2024 г., протокол № 12). От всех участников исследования было получено письменное согласие на участие в исследовании.
Для цитирования:	Вязовой А.В., Полунина Е.А., Прокофьева Т.В., Полунина О.С. Персонализированный алгоритм прогнозирования формирования бронхоэктазов у больных хроническим слизисто-гнойным бронхитом. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):170–177. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-170-177

Personalized algorithm for predicting the formation of bronchiectasis in patients with chronic mucopurulent bronchitis

Vyazovoy A.V., Polunina E.A., Prokofieva T.V., Polunina O.S.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Astrakhan State Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation (Astrakhan State Medical University), 121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation

Abstract

Introduction. Chronic bronchitis is the most common chronic lung disease. The main problem of this disease is late diagnosis due to mild clinical symptomatology and untimely application of patients for medical help. One tool to solve this problem is the search of predictors of bronchiectasis development in patients with chronic mucopurulent bronchitis.

Aim: To optimize the prediction of bronchiectasis formation in patients with chronic mucopurulent bronchitis.

Material and Methods. Observation of 92 patients with chronic mucopurulent bronchitis was carried out and an attempt to predict bronchiectasis formation in them after 12 months of observation was made. The course of chronic mucopurulent bronchitis was assessed after 12 months. The main group was divided into two subgroups depending on the development of bronchiectasis according to chest computed tomography (CCT). The content of circulating annexin V mononuclear cells at different stages of apoptosis of circulating annexin V mononuclear cells and the neutrophil-lymphocyte index (NLI) were determined.

Results. To develop a personalized prediction of the probability of bronchiectasis formation in patients with chronic mucopurulent bronchitis after 12 months, the studied biomarkers were analyzed and the dynamics of these biomarkers were assessed after 12 months of observation (second control point). Increasing the probability of bronchiectasis development in patients with chronic mucous-purulent bronchitis according to the results of the study are: increase in the value of neutrophil-lymphocytic index at exacerbation of chronic mucous-purulent bronchitis by 1 increases the risk of bronchiectasis formation in 57,136. The presence of association of microbial agents increases the risk of bronchiectasis formation by 57,077 times. Increase in the specific weight (%) of circulating annexin V mononuclear cells at the early stage of apoptosis at the beginning of exacerbation by 1% increases the risk of bronchiectasis formation by 4,982 times, increase in disease duration by 1 year increases the risk by 1,633 times.

Conclusion. The obtained personalized algorithm for predicting the probability of bronchiectasis formation in patients with chronic mucopurulent bronchitis has high sensitivity and specificity – 96,6% and 98,4%, respectively.

Keywords:	chronic purulent bronchitis; apoptosis; neutrophil-lymphocyte index; bronchiectasis.
Funding:	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
Compliance with ethical standards:	this study was approved by the Regional Independent Ethical Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Astrakhan State Medical University», of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol 12 from 25.12.2024). Written consent to participate in the study was obtained from all study participants.
For citation:	Vyazovoy A.V., Polunina E.A., Prokofieva T.V., Polunina O.S. Personalized algorithm for predicting the formation of bronchiectasis in patients with chronic mucopurulent bronchitis. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):170–177. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-170-177

Введение

Болезни органов дыхания занимают одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости населения Российской Федерации на протяжении многих десятков лет. С ними связано большое социальное бремя, обусловленное временной и стойкой утратой трудоспособности, снижением качества жизни и преждевременной смертью [1].

Хронический бронхит – наиболее распространенное хроническое заболевание легких. По данным литературы, распространенность этой нозологии в некоторых регионах достигает 38% [2]. Основная проблема данного заболевания состоит в поздней диагностике вследствие невыраженной клинической симптоматики и несвоевременного обращения пациентов за медицинской помо-

щью. В то же время в рекомендациях GOLD показано, что хотя хронический бронхит является совершенно самостоятельной болезнью, он может предшествовать развитию ограничения скорости воздушного потока или сопровождать его, вызывать или усугублять стойкое ограничение воздушного потока (GINA, 2023; GOLD, 2024).

Прогрессирование течения хронического гнойного бронхита — это риск развития у больных бронхоэктазов, особенно у лиц, имеющих множественные легочные инфекции. Состояния, повышающие риск развития бронхоэктазов, включают муковисцидоз, COVID-19, первичную цилиарную дискинезию и некоторые заболевания соединительной ткани. Во взрослом возрасте это заболевание чаще наблюдается у женщин; среди детей оно чаще встречается у мальчиков.

Таким образом, тенденция к увеличению распространенности хронических неспецифических заболеваний легких среди населения, особенно молодого возраста [3], поздняя диагностика, а также отсутствие эффективной общепринятой системы профилактики обуславливают актуальность данного исследования.

В последние десятилетия убедительно доказано, что одним из важных патогенетических звеньев самых разнообразных патологических процессов является апоптоз [4]. Апоптоз может играть значительную роль в патогенезе хронического слизисто-гнойного бронхита и бронхоэктазов наряду с воспалением. Хроническая гипоксия, воспаление и эндотоксикоз стимулируют апоптоз, что приводит к элиминации погибших клеток. Эти процессы в итоге нарушают функцию легких при хроническом бронхите. Одним из распространенных современных методов оценки апоптотических процессов является определение удельного веса циркулирующих аннексин V мононуклеаров в раннем апоптозе в сыворотке крови [4]. Поскольку при хроническом слизисто-гнойном бронхите имеет место гипоксия и интенсификация процессов апоптоза, содержание циркулирующих аннексин V мононуклеаров в раннем апоптозе в сыворотке крови может характеризовать в дальнейшем течение хронического бронхита и выступать в качестве предиктора развития бронхоэктазов.

Среди возможных маркеров тяжелого течения хронического слизисто-гнойного бронхита и развития вторичных бронхоэктазов нам представляется логичным рассмотреть наличие и выраженность синдрома эндотоксикоза. Это наднозологический симптомокомплекс, являющийся патогенетическим звеном большого количества заболеваний бронхолегочной системы, особенно гнойного характера. Накопление эндотоксинов в организме может быть связано с их гиперпродукцией или нарушенной элиминацией. Именно эндотоксикоз зачастую определяет тяжесть состояния больного. Можно предположить, что расчет гематологического индекса интоксикации, а именно нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ), у пациентов с хроническим слизисто-гнойным бронхитом в зависимости от тяжести заболевания, частоты обострения, вида возбудителя позволит прогнозировать развитие бронхоэктазов. Итогом будет сокращение повторных госпитализаций, увеличение продолжительности жизни больных и снижение затрат на лечение.

Цель исследования: оптимизация прогнозирования формирования бронхоэктазов у больных хроническим слизисто-гнойным бронхитом.

Материал и методы

В рамках данного исследования было проведено наблюдение за 92 пациентами с хроническим слизисто-гнойным бронхитом, предпринята попытка прогнозирования формирования у них бронхоэктазов через 12 мес. наблюдения в амбулаторных условиях. Данная когорта находилась под проспективным наблюдением в течение 12 мес. К концу исследования оценили течение хронического слизисто-гнойного бронхита. У части больных выявлены бронхоэктазы. Наблюдаемую группу разделили на две подгруппы в зависимости от формирования бронхоэктазов по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК). Через 12 мес. наблюдения в группе больных со слизисто-гнойным бронхитом

развились бронхоэктазы у 29 человек (31,5%). У остальных 63 человек (68,5%) бронхоэктазы не развились.

Критериями включения пациентов в основную группу наблюдения являлись: наличие хронического слизисто-гнойного бронхита, фаза обострения, документально подтвержденное согласие участвовать в исследовании и соблюдать врачебные рекомендации; отсутствие иной значимой соматической патологии на момент обследования, способной оказать влияние на результаты исследования. Критериями не включения явились: бронхоэктатическая болезнь, онкопатология; психические заболевания; значительное снижение когнитивных способностей.

В 100% случаев пациенты получали антибиотики и бронхолитики. Длительную мукоактивную терапию получали 31 человек (33,7% случаев).

Всем лицам обследуемой группы выполнялся посев мокроты на флору и определение чувствительности к антибиотикам. По данным результатов бактериологического посева мокроты, в группе больных со слизисто-гнойным бронхитом *Haemophilus influenzae* выявлялась у 38 человек (41,3%), *Pseudomonas aeruginosa* – у 37 человек (40,2%), *Moraxella Catarrhalis* – у 8 человек (8,7%), *Staphylococcus aureus* – у 8 человек (8,7%), *Enterobacteriaceae* – у 6 человек (6,5%), *Aspergillus* – у 6 человек (6,5%), *Streptococcus pneumoniae* – у 11 человек (12). При этом рост двух и более возбудителей выявлялся у 23 человек (25 % случаев).

В исследовании было две контрольные точки: первая – обострение хронического слизисто-гнойного бронхита, вторая – через 12 мес. после первой контрольной точки. В первой и второй контрольных точках проводили обследование пациентов в соответствии с клиническими рекомендациями по хроническому слизисто-гнойному бронхиту от 2024 г.¹, определяли маркеры апоптоза. Мононуклеары, находящиеся в апоптозе, исследовали с использованием набора реагентов «Annexin-V-FITC/7AAD» («Beckman Coulter», США). Образцы клеток-мононуклеаров анализировали в течение 30 мин на проточном цитофлуориметре «Navios» («Beckman Coulter», США). Результаты исследования представлены двухпараметрической диаграммой, которая разделена на квадранты. В каждом из квадрантов регистрировали определенные популяции мононуклеаров: 1) живые клетки (дают низкие сигналы FITC и 7-AAD), 2) клетки в состоянии раннего апоптоза (высокий сигнал FITC и низкий 7-AAD), 3) клетки с признаками позднего апоптоза (низкий сигнал FITC и высокий 7-AAD), 4) некротические клетки (высокие сигналы FITC и 7-AAD).

Нами анализировался индекс клеточной реактивности, а именно НЛИ. НЛИ представляет собой соотношение клеток миелоцитарного ряда к лимфоцитам. Он рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{НЛИ} = \frac{\text{мц} + \text{п/я} + \text{с/я}}{\text{лимф}},$$

где мц – удельный вес миелоцитов в лейкоцитарной формуле (%), п/я – удельный вес палочкоядерных нейтрофилов (%), с/я – удельный вес сегментоядерных нейтрофилов (%), лимф – удельный вес лимфоцитов (%).

¹ Хронический бронхит: Клинические рекомендации, 2024. <https://spulmo.ru/upload/KR-hronicheskij-bronhit-2024.pdf> (12.09.2025).

Гендерное распределение в группе больных со слизисто-гнойным бронхитом было следующим: мужчины – 50 (54,3%) человек, женщины – 42 человека (45,7%). Медиана возраста в группе больных со слизисто-гнойным бронхитом составила 44 [40; 47] года (min 35, max 55). Продолжительность заболевания составила 10 [5,5; 14] лет (min 3, max 28). Частота обострений за предыдущие 12 мес. составила 1 [1; 2], средняя частота обострений за предыдущие 5 лет – 2 [2; 2]. Кашель и выделение мокроты отмечались у 92 человек (100% случаев). Увеличение объема мокроты регистрировалось у 42 человек (45,7% случаев). Увеличение гноистости мокроты определялось у 18 человек (19,6% случаев). Одышка имела место у 54 человек (58,7% случаев). Слабость отмечалась у 37 (40,2% случаев); грудной дискомфорт – 17 (18,5% случаев); запах изо рта – 14 человек (15,2% случаев). По данным КТ ОГК, в группе больных со слизисто-гнойным бронхитом сетчатая деформация определялась у 38 человек (41,3% случаев), у остальных пациентов выявлялась норма.

По результатам бактериологического посева мокроты в группе больных со слизисто-гнойным бронхитом идентифицировались как монокультуры, так и ассоциация агентов.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом от 25 декабря 2024 г. Лицами, включенными в исследование, было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Формирование базы данных в соответствии с протоколом исследования проводилось в программе Microsoft Office Excel 2003. Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS, версия 26.0 (США).

Для количественных показателей проводилась проверка на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. В связи с непараметрическим распределением данные представлены с помощью медианы (*Me*), нижнего и верхнего квартилей [*Q1*; *Q3*]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп несвязанных совокупностей по количественному показателю выполнялось с помощью *U*-критерия Манна – Уитни. Сравнение двух групп связанных совокупностей по количественному показателю осуществлялось с помощью критерия Вилкоксона. Пороговое значение *p* было принято за 0,05.

Отбор предикторов для построения математической модели прогнозирования развития бронхоэктазов через 12 мес. наблюдения у больных слизисто-гнойным бронхитом проводился с помощью многофакторного регрессионного анализа. Применялся метод пошагового исключения признаков, не оказывающих влияния на качество модели («назад Вальд»). Нулевая гипотеза отклонялась при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Для создания математической модели использовался метод логистической регрессии.

Результаты

Мы проследили динамику содержания циркулирующих аннексин V мононуклеаров у больных хроническим слизисто-гнойным бронхитом за 12 мес. наблюдения. Как видно из таблицы 1, медианы интактных клеток, клеток с ранней и поздней стадиями апоптоза, погибших клеток в точках 1 и 2 были сопоставимы, хотя и имелась тенденция к снижению удельного веса клеток с признаками

апоптоза (как раннего, так и позднего) и некротических клеток, а также к увеличению интактных клеток.

Содержание интактных клеток у 14 человек увеличилось, у 20 человек оно уменьшилось, у 59 осталось без существенной динамики. Содержание клеток с признаками апоптоза у 18 человек увеличилось, у 24 человек уменьшилось, у 50 осталось без существенной динамики. Содержание клеток на ранней стадии апоптоза у 10 человек увеличилось, у 27 человек уменьшилось, у 55 осталось без существенной динамики. Содержание клеток на поздней стадии апоптоза у 12 человек увеличилось, у 25 человек уменьшилось, у 55 осталось без существенной динамики. Содержание погибших клеток у 9 человек увеличилось, у 27 человек уменьшилось, у 56 осталось без существенной динамики.

Исходя из цели исследования, нами была определена группа больных со слизисто-гнойным бронхитом с развитием бронхоэктазов через 12 мес. наблюдения – 29 человек (31,5%). Не развились бронхоэктазы у 63 человек (68,5%). Нами было изучено содержание циркулирующих аннексин V мононуклеаров (%) у больных с хроническим-гнойным бронхитом через 12 мес. наблюдения в зависимости от наличия бронхоэктазов.

Медианы циркулирующих аннексин V мононуклеаров интактных, с признаками апоптоза на ранней и поздней стадиях и стадии некроза с наличием и отсутствием бронхоэктазов продемонстрировали статистически значимые различия ($p < 0,001$), таблица 2.

Далее нами была рассмотрена динамика НЛИ у больных хроническим слизисто-гнойным бронхитом за 12 мес. наблюдения (таблица 3).

Как видно из таблицы 3, значение НЛИ в точке 1 составило 2,96 [2,54–3,58], а в точке 2 – 2,69 [2,27–4,0]. Значения показателей в точках 1 и 2 были сопоставимы ($p = 0,089$), таблица 4. У 39 человек НЛИ снизился, у 31 – увеличился, у 22 – не изменился.

Медиана НЛИ в группе больных со слизисто-гнойным бронхитом с бронхоэктазами составила 4,47 [4,05–5,13], в группе больных без бронхоэктазов – 2,54 [2,18–2,71]. Различия были статистически значимы ($p < 0,001$).

С помощью регрессионного анализа были определены независимые клинические и лабораторно-инструментальные предикторы формирования бронхоэктазов. При многофакторном регрессионном анализе статистически значимое влияние на развитие бронхоэктазов у больных хроническим слизисто-гнойным бронхитом через 12 мес. наблюдения оказали факторы, приведенные в таблице 5.

В качестве исхода в алгоритме рассматривались два варианта развития событий по истечении 12 мес. наблюдения за пациентами: 1 – формирование бронхоэктазов, 0 – отсутствие формирования бронхоэктазов.

При оценке влияния клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных на вероятность формирования бронхоэктазов у больных слизисто-гнойным бронхитом через 12 мес. наблюдения использовалось уравнение логистической регрессии:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$

где *p* – вероятность формирования бронхоэктазов в % (при рассчитанном значении вероятности меньше 50% предполагается, что событие не наступит, а при равном или выше 50% – предположительно наступит),

e (математическая константа) = 2,71828;

Z – показатель степени в логистической функции.

Таблица 1. Динамика содержания циркулирующих аннексин V мононуклеаров у больных хроническим слизисто-гнойным бронхитом за 12 месяцев наблюдения

Table 1. Dynamics of the content of circulating annexin V mononuclear cells in patients with chronic mucopurulent bronchitis during 12 months of follow-up

Показатели	Содержание циркулирующих аннексин V мононуклеаров (%)		p
	Точка 1	Точка 2	
Интактные клетки (аннексин V-/7AAD-), %	93,7 [89,85–95,7]	94,55 [92,7–95,55]	0,525
Клетки с признаками апоптоза, %	5,9 [3,8–9,25]	5,0 [3,15–6,65]	0,523
Ранняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD-)	4,45 [2,95–6,75]	4,25 [3,0–5,5]	0,521
Поздняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD+)	1,0 [0,4–1,6]	0,4 [0,15–0,8]	0,457
Погибшие клетки (аннексин V-/7AAD+), %	1,4 [0,9–1,9]	1,15 [0,6–1,8]	0,461

Примечание: p – статистическая значимость различий между показателями апоптоза у пациентов со слизисто-гнойным бронхитом в контрольных точках 1 и 2 (критерий Вилкоксона).

Таблица 2. Содержание циркулирующих аннексин V мононуклеаров у больных хроническим слизисто-гнойным бронхитом через 12 месяцев наблюдения (точка 2) в зависимости от наличия бронхоэктазов

Table 2. Content of circulating annexin V mononuclear cells in patients with chronic mucopurulent bronchitis after 12 months of follow-up (point 2) depending on the presence of bronchiectasis

Показатели	Бронхоэктазы		p
	Имеются	Отсутствуют	
Интактные циркулирующие аннексин V мононуклеары, %	91,9 [90,5–92,7]	95,1 [94,45–96,0]	< 0,001
Циркулирующие аннексин V мононуклеары с признаками апоптоза, %	7,7 [6,7–9,1]	3,5 [3,0–5,0]	< 0,001
Ранняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD-)	6,9 [5,4–8,3]	3,0 [2,7–4,35]	< 0,001
Поздняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD+)	0,7 [0,4–1,1]	0,4 [0,1–0,6]	< 0,001
Циркулирующие аннексин V мононуклеары на стадии некроза, %	0,8 [0,4–1,35]	0,3 [0,1–0,7]	< 0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий между пациентами с бронхоэктазами и без бронхоэктазов (критерий Манна – Уитни).

Таблица 3. Динамика нейтрофильно-лимфоцитарного индекса у больных хроническим слизисто-гнойным бронхитом за 12 месяцев наблюдения

Table 3. Dynamics of NLI in patients with chronic mucopurulent bronchitis during 12 months of follow-up

Группы наблюдения	НЛИ		p
	Точка 1	Точка 2	
Больные со слизисто-гнойным бронхитом, n = 92	2,96 [2,54–3,58]	2,69 [2,27–4,0]	0,089

Примечание: p – статистическая значимость различий между НЛИ у пациентов со слизисто-гнойным бронхитом в контрольных точках 1 и 2 (критерий Вилкоксона).

Таблица 4. Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс у больных хроническим слизисто-гнойным бронхитом через 12 месяцев наблюдения (точка 2) в зависимости от наличия бронхоэктазов

Table 4. NLI in patients with chronic mucopurulent bronchitis after 12 months of follow-up (point 2) depending on the presence of bronchiectasis

Группы наблюдения	Бронхоэктазы		p
	Имеются	Отсутствуют	
НЛИ	4,47 [4,05–5,13]	2,54 [2,18–2,71]	< 0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий между пациентами с бронхоэктазами и без бронхоэктазов (критерий Манна – Уитни).

Таблица 5. Переменные в уравнении логистической регрессии для прогнозирования развития бронхоэктазов у больных хроническим слизисто-гнойным бронхитом через 12 месяцев наблюдения

Table 5. Variables in the logistic regression equation for predicting the development of bronchiectasis in patients with chronic mucopurulent bronchitis after 12 months of follow-up

Предикторы	B	Вальд	p	ОШ	95% ДИ
НЛИ	4,045	7,361	0,007	57,136	3,074–148,905
Наличие ассоциации микробных агентов	4,044	4,081	0,043	57,077	1,128–288,824
Циркулирующие аннексин V мононуклеары на ранней стадии апоптоза	1,606	6,936	0,008	4,982	1,908–16,459
Продолжительность заболевания	0,49	4,953	0,026	1,633	1,06–2,514

Для определения значения Z получено уравнение регрессии:

$$z = -29,058 + 4,045 \times X_1 + 4,044 \times X_2 + 1,606 \times X_3 + 0,49 \times X_4;$$

где X_1 – значение НЛИ при обострении хронического слизисто-гнойного бронхита;

X_2 – наличие ассоциации микробных агентов (1 – да, 0 – нет);

X_3 – удельный вес (%) циркулирующих аннексин V мононуклеаров на ранней стадии апоптоза в начале обострения хронического слизисто-гнойного бронхита (%);

X_4 – продолжительность заболевания (полных лет);
–29,058 – константа.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, все факторы, вошедшие в прогностическую модель, имели прямую связь с вероятностью формирования бронхоэктазов через 12 мес. наблюдения. Увеличение значения НЛИ при обострении хронического слизисто-гнойного бронхита на единицу увеличивало риск формирования бронхоэктазов в 57,136 раза (95% ДИ: 3,074–148,905). Наличие ассоциации микробных агентов увеличивало риск формирования бронхоэктазов в 57,077 раза (95%

ДИ: 1,128–288,824). Увеличение удельного веса (%) циркулирующих аннексин V мононуклеаров на ранней стадии апоптоза в начале обострения на 1% увеличивало риск формирования бронхоэктазов в 4,982 раза (95% ДИ: 1,908–16,459), увеличение продолжительности заболевания на 1 год увеличивало риск в 1,633 раза (95% ДИ: 1,06–2,514).

Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, данная модель учитывала 90,8% факторов, определяющих вероятность формирования бронхоэктазов у больных слизисто-гнойным бронхитом через 12 мес. наблюдения. Диагностическая чувствительность (ДЧ) разработанной прогностической модели составила 96,6%, диагностическая специфичность (ДС) – 98,4%. Чувствительность и специфичность определялись в точке отсечения, где оба этих показателя были максимальными, а разница между ними была минимальна. Диагностическая эффективность (ДЭ) – 97,8%. Прогностическая ценность положительного результата составила 96,6%, прогностическая ценность отрицательного результата – 98,4%.

Оценка качества разработанного алгоритма проводилась при помощи ROC-анализа с расчетом площади под ROC-кривой (AUC) (рис. 1).

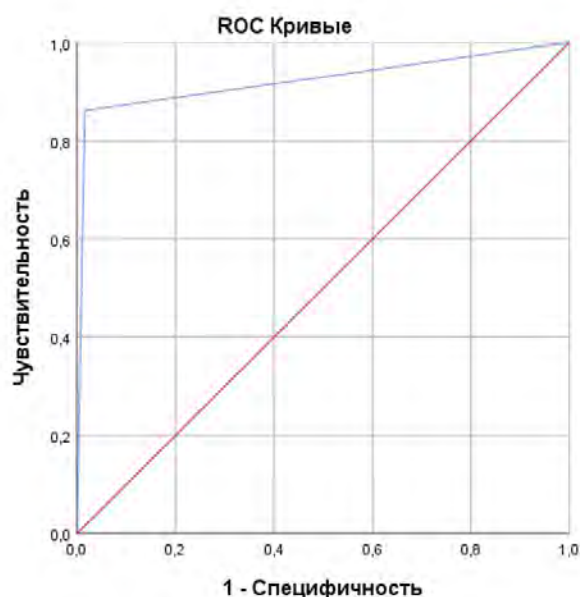


Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности формирования бронхоэктазов у больных хроническим слизисто-гнойным бронхитом через 12 месяцев наблюдения
Fig. 1. ROC-curve characterizing the dependence of the probability of bronchiectasis formation in patients with chronic mucopurulent bronchitis after 12 months of follow-up

С целью оценки качества предложенного нами алгоритма была произведена его валидация. Была сформирована группа из 38 больных хроническим слизисто-гнойным бронхитом с наблюдением за пациентами в течение 12 мес. Результаты наблюдения сопоставлялись с результатами, спрогнозированными при помощи разработанного алгоритма. ДЧ при валидации составила 89,3%, ДС – 80,0%, ДЭ – 86,4%. Прогностическая ценность положительного результата была равна 72,7%; прогностическая ценность отрицательного результата – 92,6%.

Обсуждение

Одним из серьезных осложнений хронического слизисто-гнойного бронхита является развитие бронхоэктазов и дыхательная недостаточность. Стратификация групп риска на основе такого прогнозирования позволяет интенсифицировать терапевтическое и профилактическое воздействие в отношении лиц с высокой вероятностью развития бронхоэктазов.

На сегодняшний день основными маркерами бронхолегочной патологии являются маркеры воспаления. Они могут рассматриваться как ранние предикторы трансформации острого заболевания в хроническое, тяжелого течения и неблагоприятного прогноза [5–7].

Изучение молекулярных механизмов запрограммированной гибели клеток имеет большое значение при патологии бронхолегочной системы [8, 9]. Аннексин А5 (ANXA5) обладает способностью связываться с ФС. Соответственно, окрашивание ANXA5 специфическим красителем 7 аминоактиномицина D (7AAD) позволяет идентифицировать лимфоциты на ранних этапах апоптоза [10, 11]. Интерес представляет выявление и анализ процессов апоптоза с определением его стадии у пациентов с хроническим слизисто-гнойным бронхитом.

В современной научной литературе описано значительное количество исследований, доказывающих необходимость определения индексов клеточной реактивности в сыворотке крови для анализа особенностей патогенеза бронхолегочной патологии, прогнозирования течения и осложнений заболевания, а также выраженности синдрома эндогенной интоксикации.

О.У. Pryshliak и соавт. в своем исследовании (2023) обнаружили, что у обследуемых беременных пациенток с COVID-19 и признаками пневмонии лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) был достоверно выше, чем в группе без COVID-19 и в группе беременных с легкой формой пневмонии, ассоциированной с COVID-19 [12]. А. Karimi и соавт. (2021) с начала коронавирусной инфекции изучали ЛИИ и НЛИ в качестве биомаркеров в прогнозировании течения COVID-19, смертности, прогрессирования тяжести заболевания, риска интубации, риска тяжелого заболевания у интубированных пациентов, длительности интубации. Ученые выявили связь между более высокими уровнями ЛИИ и НЛИ, количеством сопутствующих заболеваний и, следовательно, более тяжелым течением заболевания [13]. В другом исследовании был изучен уровень ЛИИ, НЛИ и других индексов клеточной реактивности при прогнозировании смертности у пациентов от ковидной пневмонией [14].

В доступной литературе не представлено данных по изучению прогностической роли маркеров апоптоза и индексов клеточной реактивности в развитии бронхоэктазов у больных хроническим слизисто-гнойным бронхитом. В нашем исследовании в качестве маркера апоптоза мы проанализировали содержание циркулирующих аннексин V мононуклеаров; для демонстрации выраженности синдрома эндогенной интоксикации мы использовали НЛИ.

Было установлено, что увеличение значения НЛИ при обострении хронического слизисто-гнойного бронхита на единицу увеличивает риск формирования бронхоэктазов в 57,136 раза (95% ДИ: 3,074–148,905). Наличие ассоциации микробных агентов увеличивает риск формирования бронхоэктазов в 57,077 раза (95% ДИ: 1,128–288,824). Увеличение удельного веса (%) циркулирующих аннексин

У мононуклеаров на ранней стадии апоптоза в начале обострения на 1% увеличивает риск формирования бронхоэктазов в 4,982 раза (95% ДИ: 1,908–16,459), увеличение продолжительности заболевания на 1 год увеличивает риск в 1,633 раза (95% ДИ: 1,06–2,514).

В результате проделанной работы мы можем утверждать, что перспективными предикторами развития бронхоэктазов являются циркулирующие аннексин V мононуклеары и НЛИ.

Заключение

Таким образом, созданная модель, включившая значение НЛИ, наличие ассоциации микробных агентов, содержание циркулирующих аннексин V мононуклеаров на ранней стадии апоптоза при обострении хронического слизисто-гнойного бронхита и продолжительности заболевания, предназначена для индивидуального прогнозирования вероятности формирования бронхоэктазов у больных хроническим слизисто-гнойным бронхитом через 12 мес. наблюдения. Информация о предполагаемом высоком риске развития указанных осложнений поможет целенаправленно подобрать объем профилактических и лечебных мероприятий у пациентов с хроническим слизисто-гнойным бронхитом и устранить модифицируемые факторы риска осложненного течения при данном заболевании.

Литература / References

1. Кураева В.М., Фейгина С.И., Подчернина А.М. Анализ показателей заболеваемости по классу болезней органов дыхания взрослого населения города Москвы и Российской Федерации. *Здоровье мегаполиса*. 2022;3(1):6–14. URL: <https://www.city-healthcare.com/jour/article/view/3> (12.09.2025).
Kuraeva V.M., Feiginova S.I., Podchernina A.M. Analysis of morbidity indicators for the class of respiratory diseases in the adult population of Moscow and the Russian Federation. *Metropolitan health*. (in Russ.). 2022;3(1):6–14. URL: <https://www.city-healthcare.com/jour/article/view/3> (12.09.2025).
2. Салагай О.О., Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Стадник Н.М. Влияние потребления табака на индивидуальный и популяционный риск развития неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. *Общественное здоровье*. 2024;4(2):18–30. <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2024-4-2-18-31>.
Salagai O.O., Antonov N.S., Sakharova G.M., Stadnik N.M. Influence of tobacco use on individual and population risk of development of noninfectious diseases in the Russian Federation. *Public Health*. (in Russ.). 2024;4(2):18–31. <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2024-4-2-18-31>.
3. Кодиров Д., Ахмедов А.К. Хронические неспецифические воспаления легких у лиц молодого возраста. *Экономика и социум*. 2023;104(1):305–308.
Kodirov D., Akhmedov A.K. Chronic nonspecific inflammation of the lungs in persons of young age. *Economy and society*. (in Russ.). 2023;104(1):305–308. URL: https://www.iupr.ru/files/ugd/b06fdc_4971e0d01af54309a638a88ccfd44725.pdf?index=true (12.09.2025).
4. Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Полунина Е.А. Удельный вес циркулирующих мононуклеаров в раннем апоптозе у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. *Современные проблемы науки и образования*. 2023;3. <https://doi.org/10.17513/spno.32578>.
Prokofieva T.V., Polunina O.S., Sevostyanova I.V., Polunina E.A. Specific weight of circulating mononuclear cells in early apoptosis in patients with myocardial infarction against the background of chronic obstructive pulmonary disease. *Modern problems of science and education*. (in Russ.). 2023;3. <https://doi.org/10.17513/spno.32578>.
5. Yasseen B.A., Elkhodiry A.A., El-sayed H., Zidan M., Kamel A.G., Hamdy R. et al. Evidence associating neutrophilia, lung damage, hyperlactatemia, blood acidosis, impaired oxygen transport, and mortality in critically ill COVID-19 patients. *BioRxiv*. 2023;18(1):1–37. <https://doi.org/10.1101/2023.09.17.558185>.
6. Alnima T., Mulder M.M.G., van Bussel B.C.T. et al. COVID-19 coagulopathy: from pathogenesis to treatment. *Acta Haematologica*. 2022;145(3):282–296. <https://doi.org/10.1159/000522498>.
7. Davitt E., Davitt C., Mazer M.B., Areti S.S., Hotchkiss R.S., Remy K.E. COVID-19 disease and immune dysregulation. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2022;35(3). <https://doi.org/10.1016/j.beha.2022.101401>.
8. Ofiaz F.E., Bondarenko A.I., Trenker M., Waldeck-Weiermair M., Gottschalk B., Bernhart E. et al. Annexin A5 controls VDAC1-dependent mitochondrial Ca²⁺ homeostasis and determines cellular susceptibility to apoptosis. *EMBO J*. 2025;44(12):3413–3447. <https://doi.org/10.1038/s44318-025-00454-9>.
9. Lai X., Wang J., Duan J., Gong Y., Cao J. Apoptosis inhibitor of macrophage differentiates bacteria from influenza or COVID-19 in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Journal of Infection*. 2021;84(4):579–613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.12.027>.
10. Possebon L., Costa S., Souza H.R., Azevedo L.R., Sant'Ana M., Iyomasa-Pilon M.M. et al. Mimetic peptide AC2-26 of annexin A1 as a potential therapeutic agent to treat COPD. *Int. Immunopharmacol*. 2018;63(2):270–281. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.08.011>.
11. Borst O., Geue S., Manke M.C., Peng B., Münzer P., Kollotzek F. et al. Annexin A7 is a critical regulator of Ca²⁺ mobilization and lipid metabolism during platelet activation and arterial thrombosis. *Eur. Heart J*. 2020;41(2):3774. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.3774>.
12. Pryshliak O.Y., Marynchak O.V., Kondryn O.Y., Hryzhak I.H., Henyk N.I., Makarchuk O.M. et al. Clinical and laboratory characteristics of COVID-19 in pregnant women. *J. Med. Life*. 2023;16(5):766–772. <https://doi.org/10.25122/jml-2023-0044>.
13. Karimi A., Shobeiri P., Kulasinghe A., Rezaei N. Novel systemic inflammation markers to predict COVID-19 prognosis. *Front. Immunol*. 2021;12:741061. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.741061>.
14. Cakirca G. Inflammation-based indices predicting mortality in COVID-19. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2023;33(1):112–114. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2023.01.112>.

Информация о вкладе авторов

Вязовой А.В. – сбор материала, создание и работа с базой данных, интерпретация полученных результатов; Полунина Е.А. – участие в разработке концепции исследования, техническое оформление текста рукописи, оформление сопроводительных документов, подготовка и редактирование текста рукописи; Прокофьева Т.В. – участие в разработке концепции исследования, написание протокола, статистическая обработка полученных данных; Полунина О.С. – разработка концепции исследования, интерпретация полученных результатов, утверждение окончательной версии для публикации. Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи, согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Вязовой Артём Владимирович, клинический ординатор, кафедра внутренних болезней, педиатрический факультет, Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия, e-mail: viazovoiaiv@gmail.com.

Полунина Екатерина Андреевна, д-р мед. наук, доцент, кафедра внутренних болезней, педиатрический факультет, Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия, e-mail: gilti2@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3679-432X>.

Прокофьева Татьяна Васильевна, д-р мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней, педиатрический факультет, Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия, e-mail: prokofeva-73@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3260-2677>.

Полунина Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, заведующий кафедрой внутренних болезней, педиатрический факультет, Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия, e-mail: admed@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8299-6582>.

Поступила 12.05.2025;
рецензия получена 28.07.2025;
принята к публикации 27.08.2025.

Information on author contributions

Vyazovoy A.V. – collection of material, creation and work with the database, interpretation of the obtained results; Polunina E.A. – development of the study concept, technical design of the text, design of accompanying documents, text preparation and editing; Prokofieva T.V. – development of the study concept, protocol writing, statistical processing of the obtained data; Polunina O.S. – development of the study concept, interpretation of the obtained results, approval of the final version for publication. All authors gave final consent to the submission of the manuscript, agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

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

Information about the authors

Artyom V. Vyazovoy, Clinical Resident, Department of Internal Medicine, Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: viazovoiaiv@gmail.com.

Ekaterina A. Polunina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: gilti2@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3679-432X>.

Tatiana V. Prokofieva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: prokofeva-73@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3260-2677>.

Olga S. Polunina, Dr. Sci. (Med.), Head of Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: admed@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8299-6582>.

Received 12.05.2025;
review received 28.07.2025;
accepted for publication 27.08.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-178-187>
УДК 616.24:576.311.3:546.172.6-31]-78-092.4

Влияние оксида азота (II) на межклеточный матрикс легких в условиях искусственного кровообращения: экспериментальное исследование

Геренг Е.А.¹, Мильто И.В.¹, Серебрякова О.Н.¹, Дзюман А.Н.¹, Бянкина М.А.¹,
Потапов А.В.¹, Каменщиков Н.О.², Кравченко И.В.², Подоксенов Ю.К.²,
Алямкин В.Е.²

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России), 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Кардиохирургические операции с искусственным кровообращением приводят к существенным изменениям в морфофункциональном состоянии легких, что сопровождается формированием постперфузионного легочного синдрома. Реперфузия многократно усиливает повреждение легких за счет притока кислорода и ионов кальция, а также активированных контактом с материалом контура аппарата лейкоцитов и компонентов свертывающей системы крови. Клетки воспалительного инфильтрата повреждают матриксные белки, выделяя протеолитические ферменты, которые повреждают структуру коллагена и эластина и приводят к образованию их модифицированных форм с измененной пространственной организацией и механическими свойствами. Оксид азота (II) (NO) обладает потенциалом для воздействия на ключевые патогенетические механизмы ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП). В условиях искусственного кровообращения (ИК) возникает дефицит эндогенного NO, поэтому периоперационная доставка экзогенного NO, вероятно, способна компенсировать его недостаток и ослаблять ИРП органов.

Цель исследования: охарактеризовать изменения, происходящие в межклеточном матриксе легких в условиях моделирования операций с ИК, оценить влияние периоперационной доставки NO на их выраженность.

Материал и методы. Исследование выполняли на 6 самцах овцы домашней. Животным группы «ИК» ($n = 3$) проводили ИК и ИВЛ по стандартной методике. В группе «ИК + NO» ($n = 3$) овцы дополнительно получали NO (II) в дозе 80 ppm через модифицированные контуры аппаратов искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и ИК на протяжении всего эксперимента. Длительность ИК составила 90 мин. Методом иммуногистохимии оценивали содержание в легких матриксных металлопротеиназ-2 и -9. Коллагеновые волокна выявляли с помощью окрашивания по Ван – Гизону и иммуногистохимической реакции на коллаген I типа.

Результаты. В легких овец, получавших NO на фоне ИК, отмечали снижение интенсивности иммунного окрашивания на MMP-2 ($p < 0,001$) и MMP-9 ($p < 0,001$), более высокий удельный объем ($p < 0,001$) и качественные характеристики коллагеновых волокон.

Заключение. Применение NO при экспериментальном моделировании кардиохирургических вмешательств способствует ограничению повреждающего влияния ИК на межклеточный матрикс легких.

Ключевые слова:	оксид азота; NO; искусственное кровообращение; ишемически-реперфузионное повреждение легких; матриксные металлопротеиназы.
Ресурсное обеспечение:	исследование инициировано и проводилось в лаборатории фундаментальных и прикладных морфологических исследований на кафедре морфологии и общей патологии Сибирского государственного медицинского университета, а также в НИИ кардиологии Томского НИМЦ.
Финансирование:	работа выполнялась в рамках финансирования лаборатории за 2024 г. (приказ № 76 от 08.02.24 г.), а также в составе государственного задания по фундаментальным научным исследованиям (тема № 122123000017-3).

Соответствие этики:	протокол проведения исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ по биомедицинской этике (разрешение № 230 от 28 июня 2022 г.).
Для цитирования:	Геренг Е.А., Мильто И.В., Серебрякова О.Н., Дзюман А.Н., Бянкина М.А., Потапов А.В., Каменщиков Н.О., Кравченко И.В., Подоксенов Ю.К., Алямкин В.Е. Влияние оксида азота (II) на межклеточный матрикс легких в условиях искусственного кровообращения: экспериментальное исследование. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):178–187. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-178-187

The effect of nitric oxide (II) on the extracellular matrix of the lungs during cardiopulmonary bypass: an experimental study

Gereng E.A.¹, Byankin M.A.¹, Milto I.V.¹, Serebryakova O.N.¹, Dzuman A.N.¹,
Byankina M.A.¹, Kamenshikov N.O.², Kravchenko I.V.², Podoksenov Yu.K.²,
Alyamkin V.E.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 Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SSMU), 2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Cardiac surgeries with cardiopulmonary bypass (CBP) lead to significant changes in the morphofunctional state of the lungs, accompanied by the formation of post-perfusion pulmonary syndrome. Reperfusion significantly increases lung damage due to the influx of oxygen and calcium ions, as well as leukocytes and blood clotting system components activated by contact with the apparatus circuit material. Cells of the inflammatory infiltrate damage matrix proteins by releasing proteolytic enzymes that damage the structure of collagen and elastin and lead to the formation of their modified forms with altered spatial organization and mechanical properties. Nitric oxide (II) (NO) has the potential to affect the key pathogenic mechanisms of ischemic-reperfusion damage. Under cardiopulmonary bypass, there is a deficiency of endogenous nitric oxide, so perioperative delivery of exogenous NO is likely to compensate for this deficiency.

Aim: To characterize the changes occurring in the intercellular matrix of the lungs under the conditions of simulated surgeries with cardiopulmonary bypass and the effect of perioperative delivery of nitric oxide on their severity.

Material and Methods. The study was conducted on 6 male domestic sheep. The animals of the “CBP” group ($n = 3$) underwent CBP and mechanical ventilation (MV) according to the standard procedure. In the “CBP + NO” group ($n = 3$), sheep additionally received nitric oxide (II) at a dose of 80 ppm through modified circuits of ventilators and cardiopulmonary bypass throughout the experiment. The duration of cardiopulmonary bypass was 90 minutes. The content of matrix metalloproteinases-2 and -9 in the lungs was assessed by immunohistochemistry. Collagen fibers were detected by Van – Gieson staining and an immunohistochemical reaction to type I collagen.

Results. In the lungs of sheep treated with nitric oxide on the background of cardiopulmonary bypass, a decrease in the intensity of immune staining for MMP-2 ($p < 0.001$) and MMP-9 ($p < 0.001$), higher specific volume ($p < 0.001$) and qualitative characteristics of collagen fibers were noted.

Conclusion. The use of nitric oxide in experimental modeling of cardiac surgery helps to limit the damaging effect of cardiopulmonary bypass on the intercellular matrix of the lungs.

Keywords:	nitric oxide; NO; cardiopulmonary bypass; ischemic-reperfusion injury of the lungs; matrix metalloproteinases.
Resource support:	the study was initiated and conducted in the Laboratory of Fundamental and Applied Morphological Research at the Department of Morphology and General Pathology of the Siberian State Medical University, as well as the Research Institute of Cardiology of the Tomsk National Medical Research Center.

Funding:	the work was carried out as part of the financing of the laboratory for 2024 (Order No. 76 dated 08.02.24), as well as part of the state assignment for basic scientific research (topic No. 122123000017-3).
Compliance with ethical standards:	the protocol of the study was approved by the local Ethics Committee of the Tomsk Scientific Research Institute of Cardiology for Biomedical Ethics (resolution No. 230 dated June 28, 2022).
For citation:	Gereng E.A., Milto I.V., Serebryakova O.N., Dzuman A.N., Byankin M.A., Potapov A.V., Kamenshikov N.O., Kravchenko I.V., Podoksenov Yu.K., Alyamkin V.E. The effect of nitric oxide (II) on the extracellular matrix of the lungs during cardiopulmonary bypass: an experimental study. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):178–187. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-178-187

Введение

Нарушение функции внешнего дыхания – распространенное осложнение в кардиохирургии. Разнообразные клинические проявления дисфункции легких в послеоперационном периоде регистрируются у 25% пациентов. Легочные осложнения ухудшают исход операции, увеличивают длительность госпитализации и повышают летальность [1].

Морфологические изменения в легких после кардиохирургического вмешательства получили название «постперфузионный легочный синдром». В основе этой формы острого повреждения легких лежит временное прекращение кровотока по легочным артериям в ходе искусственного кровообращения (ИК), приводящее к ишемически-реперфузионному повреждению (ИРП) органа [2].

Ишемия легких и возникающая клеточная гипоксия приводят к дефициту аденозинтрифосфата, запуску митохондриального пути апоптоза, генерации активных форм кислорода [3]. Поврежденные клетки выделяют молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMP), провоспалительные цитокины (интерлейкины IL-1, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α)) [4].

Реперфузия многократно усиливает повреждение легких за счет притока кислорода и ионов кальция [5], а также активированных контактов с материалом контура аппарата ИК лейкоцитов [6] и компонентов свертывающей системы крови [6, 7].

Патологические изменения начинаются в кровеносных сосудах легких. Ключевую роль в развитии постперфузионного синдрома отводят повреждению сосудистого эндотелия [7]. Эндотелиальная дисфункция, возникающая в результате нарушения локальной микроциркуляции, приводит к усиленному тромбообразованию и адгезии лейкоцитов [6]. Скопление тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов в сосудах обуславливает повышение общего легочного сосудистого сопротивления. Адгезия и трансэндотелиальная миграция лейкоцитов способствуют значительному нарушению целостности эндотелиального пласта [8].

Наряду с эндотелием повреждению подвергается и базальная мембрана сосудов. Повреждение альвеоларно-капиллярной мембраны отвечает за вовлечение в патологический процесс легочной паренхимы и является ключевым фактором острого повреждения легких [10].

В научной литературе подробно описаны изменения, которые происходят в эндотелии [6, 10] и альвеоларном эпителии [11]. Однако деструкция матриксных белков альвеоларно-капиллярной мембраны и интерстиция остается малоизученным аспектом постперфузионного легочного синдрома.

В условиях ишемии-реперфузии свободно-радикальное окисление коллагена и эластина приводит к образованию их модифицированных форм с измененной пространственной организацией и механическими свойствами [3].

Клетки воспалительного инфильтрата повреждают матриксные белки, выделяя протеолитические ферменты, такие как эластаза нейтрофилов (NE) и матриксные металлопротеиназы (MMP) [12, 13].

Оксид азота (II) (NO) обладает потенциалом для воздействия на ключевые патогенетические механизмы ИРП [12].

NO как высокоэффективный вазодилататор малого круга кровообращения применяется для снижения сопротивления легочных сосудов, давления в легочной артерии и оптимизации вентиляционно-перфузионного соотношения [8, 14]. Он участвует в регуляции синтеза провоспалительных цитокинов, снижает экспрессию молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелии сосудов, ослабляет агрегацию тромбоцитов. Выступая в роли антиоксиданта, NO способен высокоэффективно связывать кислородные радикалы [14–16].

В условиях ИК возникает дефицит эндогенного NO. Снижение синтеза этой молекулы является одним из проявлений эндотелиальной дисфункции [6, 8]. Механический гемолиз приводит к высвобождению гемоглобина, который активно связывает NO в кровотоке [14].

Периоперационная доставка экзогенного NO, вероятно, способна компенсировать его недостаток и ослаблять ИРП органов [14].

В ряде исследований подтверждена эффективность применения NO для периоперационной защиты сердца и почек [8, 14]. Однако количество работ, посвященных пульмопротективному действию NO в условиях ИК, невелико, что и послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования: охарактеризовать изменения, происходящие в межклеточном матриксе легких в условиях моделирования операций с ИК, оценить влияние периоперационной доставки NO на их выраженность.

Материал и методы

Экспериментальное исследование проведено на 6 самцах овцы домашней (*Ovis aries*) массой 30–34 кг, распределенных на 2 равные группы методом конвертов. Животным группы «ИК» проводили ИК и искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) по стандартному протоколу. Животные группы «ИК + NO» дополнительно получали NO в дозе 80 ppm через модифицированные контуры аппаратов ИВЛ и ИК на протяжении всего эксперимента.

Все манипуляции выполнены в соответствии с между-

народными стандартами гуманного обращения с животными и директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных.

Методика проведения искусственного кровообращения

Индукция анестезии проводилась ингаляцией севوافлурана. После достижения целевого уровня анестезии и предоперационной подготовки производили катетеризацию большой подкожной вены задней конечности. Премедикацию осуществляли хлоропирамином 20 мг и атропина сульфатом 0,5 мг. Для общей анестезии проводили дробную инфузию пропофола 5 мг/кг, для поддержания анестезии пропофол вводили в дозировке 5 мкг/кг/ч.

После прямой ларингоскопии на фоне спонтанного дыхания осуществляли оротрахеальную интубацию с последующим подключением животного к аппарату ИВЛ Puritan Bennett 760 (США). Доставку NO животным группы «ИК + NO» начинали сразу после интубации трахеи через модифицированный контур аппарата ИВЛ.

Нейромышечную блокаду обеспечивали введением пипекурония бромида 0,1 мг/кг. Мониторинг витальных функций выполняли на протяжении всего эксперимента. Он включал в себя ЭКГ-мониторинг, инвазивный контроль артериального давления, пульсоксиметрию, капнометрию, термометрию, оценку диуреза и уровня метНВ.

Оперативный доступ осуществляли посредством торакотомии в 4–5-е межреберье справа. ИК выполняли с помощью аппарата ИК Maquet Jostra HL20 и неонатального оксигенатора Kids D100 (Dideco, Италия). Подключение аппарата ИК осуществляли по схеме «аорта – верхняя полая вена – нижняя полая вена». При этом пережатие аорты, наложение турникетов на полые вены и кардиоплегия не выполнялись.

Длительность ИК в обеих группах составила 90 мин. Период реперфузии после перевода животных на естественное кровообращение составил 60 мин. По истечении этого времени производили взятие гистологического материала. На фоне хирургической стадии наркоза животные были гуманно выведены из эксперимента.

Методика доставки оксида азота

В эксперименте использовали прибор AIT-NO-01 («Тиапox»), обеспечивающий плазмохимический синтез NO из атмосферного воздуха. Устройство также осуществляет контроль содержания NO и NO₂ в газовой смеси.

Доставку NO животным группы «ИК + NO» через инспираторную часть контура аппарата ИВЛ начинали сразу после интубации трахеи. В течение всего периода ИК (90 мин) подача NO происходила через газовоздушную магистраль модифицированного экстракорпорального контура. После перевода животных на естественное кровообращение подачу NO продолжали через аппарат ИВЛ в течение 1 ч.

Устройство «Тиапox» подсоединяли к кинспираторной части аппарата ИВЛ и газовоздушной магистрали аппарата ИК посредством двух переходников с разъемом Luerg. Через проксимальный переходник осуществляли подачу NO. К дистальному переходнику подключали газоанализатор.

Подаваемую дозу корректировали так, чтобы концентрация NO в газовой смеси составляла 80 ppm. Концентрацию NO₂ поддерживали на уровне, не превышающем

2 ppm. Также производили мониторинг уровня метгемоглобина в крови, максимально допустимой концентрацией считали 5%.

Гистологическое исследование

Через 1 ч после перевода овец на естественное кровообращение отбирали фрагменты краниальной, средней и каудальной долей правого легкого для гистологического исследования.

Материал фиксировали в течение 24 ч в забуференном 10%-м растворе формалина (Биовитрум, Россия). После фиксации фрагменты легких промывали в проточной воде, обезживали в растворе «Изопреп» (Биовитрум, Россия) и заливали в парафиновую смесь «Гистомикс» (Биовитрум, Россия). Из парафиновых блоков с помощью автоматического микротомы Thermo HM 355S (Thermo Fisher Scientific, Китай) готовили срезы толщиной 4–5 мкм.

Срезы депарафинизировали в о-Ксилоле (ЭКОС-1, Россия), регидратировали в этиловом спирте и дистиллированной воде.

Для оценки состояния и количества коллагеновых волокон срезы окрашивали по Ван – Гизону.

Иммуногистохимическое исследование

После депарафинизации и регидратации срезов производили температурную демаскировку антигенов в цитратном буфере PRIME HIER, pH 6 (ПраймБиоМед, Россия).

Для снижения фонового окрашивания на срезы последовательно наносили раствор для блокировки эндогенной пероксидазы (ПраймБиоМед, Россия) и реагент для блокировки неспецифического связывания антител (ПраймБиоМед, Россия).

В качестве первичных антител использовали моноклональные мышинные антитела к MMP-2 и MMP-9 (ThermoScientific, США) в разведении 1 : 400, а также поликлональные кроличьи антитела к коллагену I типа ab244113 (Abcam, Великобритания) в разведении 1 : 1000.

Визуализацию результатов иммуногистохимической реакции производили с использованием набора реагентов «Универсальная двухстадийная система детекции PrimeVision (антитела к IgG мыши / кролика – HRP/DAB) для проведения иммуногистохимических исследований» (ПраймБиоМед, Россия).

Ядра клеток докрашивали гематоксилином (ПраймБиоМед, Россия).

Морфометрия и статистическая обработка данных

Окрашенные препараты изучали под световым микроскопом Axioskop 40 (Carl Zeiss, Германия) и фотографировали для дальнейшей компьютерной морфометрии.

Морфометрическое исследование проводили при помощи программы «ImageJ», версия 1.54 (NIH, США) на фотографиях не менее чем 10 произвольных полей зрения.

Удельный объем коллагеновых волокон оценивали пороговым методом [12]. Области ярко-малинового оттенка, характерного для коллагена при окрашивании по Ван Гизону, выделяли задавая пороговые значения цветового тона, насыщенности и яркости при помощи инструмента Colour Threshold. Относительная площадь выделенных областей подсчитывалась автоматически.

Для оценки содержания матриксных металлопротеиназ полученные цифровые микрофотографии раскладывали на два 8-bit изображения по векторам гематоксилина (голубые тона) и DAB (кирпично-оранжевые тона) с использованием команды Colour Deconvolution. Позитивно-окрашенные участки на DAB-изображении отделяли от фона, задавая пороговое значение интенсивности цвета с помощью инструмента Threshold. Изображение переводили в бинарное, на котором позитивные участки имеют белый цвет, а фон черный. С использованием команды Analyze Particles определяли количество положительно окрашенных участков, а также их абсолютную и относительную площади.

Исходя из выявленных в ходе исследования особенностей иммуногистохимического окрашивания для оценки интенсивности реакции на MMP-2, использовали относительную площадь иммунопозитивных участков, в случае MMP-9 производили подсчет положительно окрашенных клеток воспалительного инфильтрата.

Для определения количества MMP-9-позитивно окрашенных клеток дополнительно использовали плагин Watershed, который позволяет дифференцировать отдельные клетки в крупных скоплениях, достраивая границы между ними.

С целью обеспечения единообразия результатов иммуногистохимического исследования полученные количественные значения переводили в баллы: 0 – отсутствие реакции; 1 – иммуногистохимическая реакция низкой интенсивности (MMP-2-позитивные участки занимают менее 20% площади среза, менее 20% клеток инфильтрата демонстрируют MMP-9-положительное окрашивание); 2 – умеренная интенсивность иммуногистохимической реакции (положительно окрашенные участки занимают 20–70% среза, или позитивно окрашено 20–70% клеток инфильтрата); 3 – реакция высокой интенсивности (положительно окрашенные области занимают более 70% среза, или более 70% клеток инфильтрата окрашены положительно).

Статистическую обработку полученных данных проводили в пакете программ STATISTICA 12 (StatSoft, США). Количественные показатели в двух независимых группах сравнивали по критерию Манна – Уитни. Критический уровень статистической значимости принимали равным 0,05.

Значимых различий в морфометрических параметрах между разными долями легкого не было выявлено, поэтому долевыми различиями в дальнейшем пренебрегали.

Результаты

Состояние коллагеновых волокон легочного интерстиция

Структурную организацию и количество коллагеновых волокон оценивали на срезах, окрашенных по Ван – Гизону. Выявленные особенности полностью согласуются с результатами иммуногистохимической реакции на коллаген I типа.

Основная масса коллагена была сосредоточена в составе перибронхиальной и периваскулярной стромы легких. Он формировал толстые, концентрически расположенные волокна ярко-красного цвета, указывающего на их зрелость.

В зонах отека фибриллы коллагена набухшие, имеют нечеткие контуры, нередко подвергаются разволокнению и фрагментации (рис. 1).

В межалвеолярном интерстиции коллагеновые волокна расположены рыхло. В легких животных после стандартной процедуры ИК обнаруживали множество эмфизематозно расширенных ацинусов с истонченными стенками. Коллаген в них выявляли в виде тонких, сильно извитых тяжей бледно-розового цвета, имеющих размытые контуры. Отмечали многочисленные разрывы волокон, свободные концы которых выступали в просвет альвеол в виде «бахромки».

Доставка NO была ассоциирована с визуальным снижением количества локусов дезорганизации и фрагментации коллагена. Коллагеновые волокна межалвеолярных перегородок в препаратах этой группы имеют большую толщину и четкие контуры, окрашиваются интенсивнее.

Локализация и интенсивность иммунного окрашивания на MMP-2 и MMP-9

MMP-2 и MMP-9 иммуногистохимически выявлялись в легких овец обеих исследуемых групп.

Иммунное окрашивание на MMP-9 визуально отличалось высокой интенсивностью. Выраженное положительное окрашивание наблюдали в цитоплазме клеток лимфоплазмоцитарного инфильтрата и альвеолярных макрофагов. Кроме того, слаболожительную реакцию демонстрировали реснитчатые эпителиоциты слизистой оболочки бронхов (рис. 3).

Интенсивность иммуногистохимической реакции на MMP-2 была значительно ниже. MMP-2-позитивные участки локализовались диффузно в межклеточном веществе интерстициальной, перибронхиальной и в особенности периваскулярной стромы легких (рис. 4).

Морфометрическое исследование

Доставка NO приводила к статистически значимому снижению интенсивности иммунного окрашивания на MMP-9 по сравнению с группой, в которой ИК проводили по стандартной методике.

Интенсивность реакции на MMP-2 в группе животных, получавших NO в составе газовой смеси, также была значимо ниже этого показателя в группе «ИК».

Снижение содержания металлопротеиназ в легких исследуемых животных было ассоциировано с большей сохранностью коллагеновых волокон, что морфометрически подтверждается увеличением их удельного объема в легких животных, получавших NO.

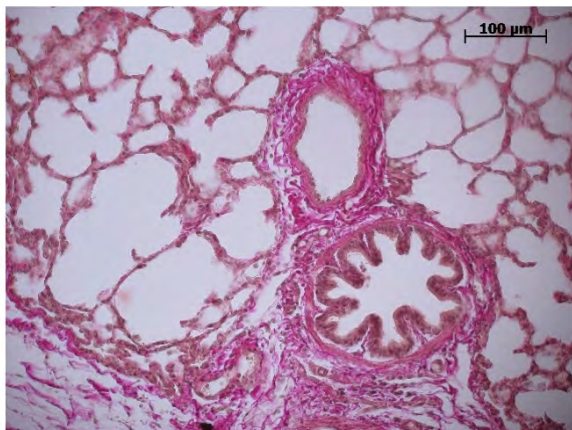
Характеристика исследуемых групп и результаты их сравнения приведены в таблице 1.

Обсуждение

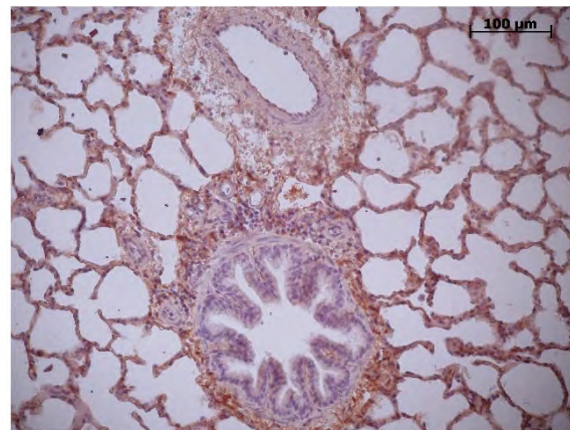
Мы изучили влияние периоперационной доставки NO на изменения, происходящие в межклеточном матриксе легких овец в ходе моделирования операций с ИК.

Согласно данным литературы, острое повреждение легких любой этиологии сопровождается значительным увеличением уровней MMP [16]. Причем наиболее часто в этом контексте упоминаются желатиназы (MMP-9 и -2) [17].

Работ, посвященных участию MMP в патогенезе острого повреждения легких, вызванного ишемией-реперфузией, немного. Однако полученные результаты исследований также показывают увеличение экспрессии MMP-2 и MMP-9, зачастую в сочетании со снижением экспрессии их ингибиторов (TIMP-1 и -2) [13, 19]. Таким образом, при

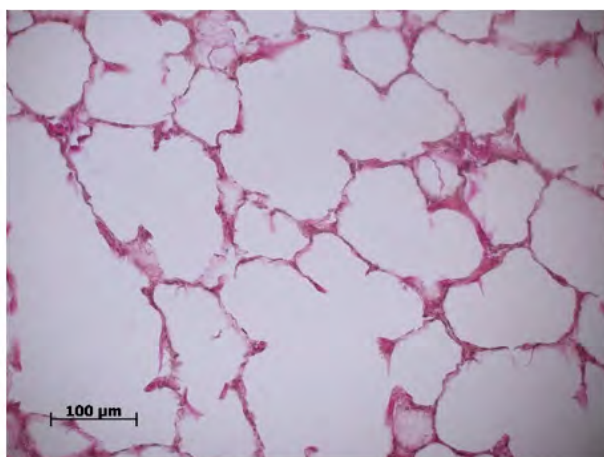


А

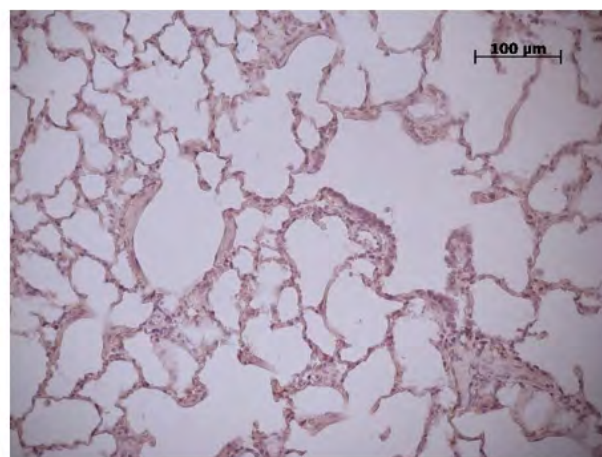


Б

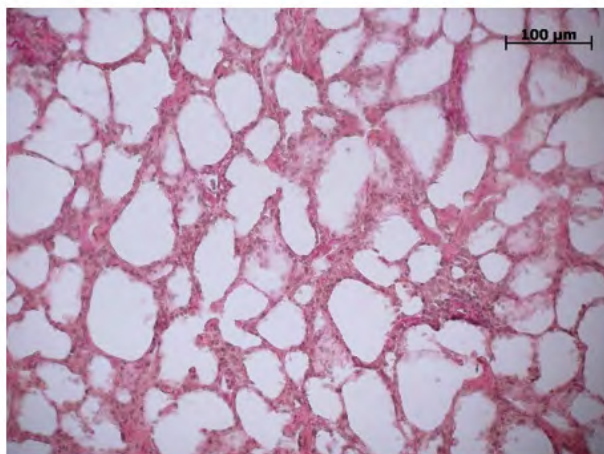
Рис. 1. Фрагмент легкого овцы группы «ИК». Увеличение $\times 200$. Коллагеновые волокна в составе периваскулярной и перибронхиальной стромы. Окрашивание по Ван – Гизону (А). Иммуногистохимическое окрашивание на коллаген I типа (Б)
Fig. 1. Fragment of a sheep lung of the "CPB" group. Magnification $\times 200$. Collagen fibers in the perivascular and peribronchovascular stroma. Van – Gieson staining (A). Immunohistochemical staining for type I collagen (B)



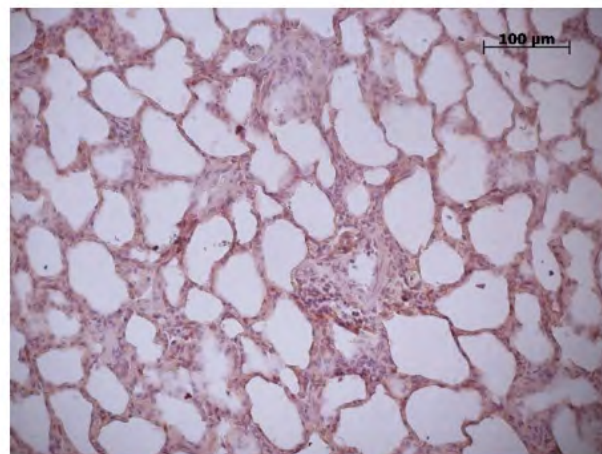
А



Б

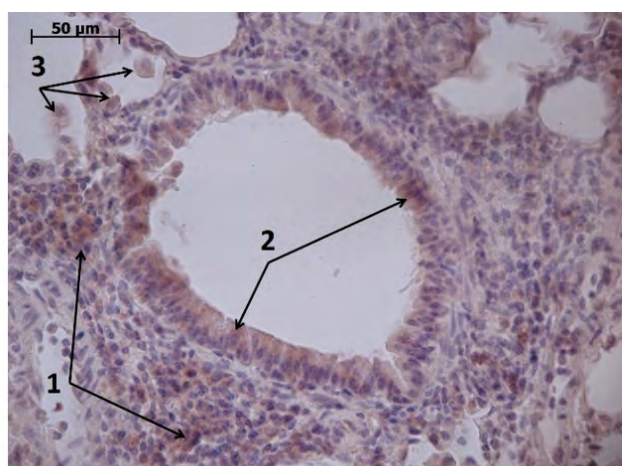


В

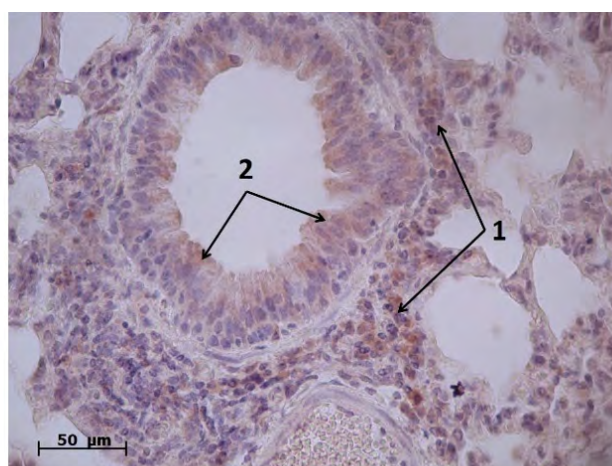


Г

Рис. 2. Фрагмент легкого овцы. Увеличение $\times 200$. Волокна коллагена в межальвеолярном интерстиции. Группа «ИК» (А, Б). Эмфизематозное расширение ацинусов, истончение и множественные разрывы коллагеновых волокон. Низкая интенсивность окрашивания по Ван – Гизону (А) и иммунного окрашивания на коллаген I типа (Б). Группа «ИК + NO» (В, Г). Увеличение толщины и упорядоченности коллагеновых волокон. Большая интенсивность окрашивания по Ван – Гизону (В) и иммунного окрашивания на коллаген I типа (Г)
Fig. 2. Fragment of a sheep lung. Magnification $\times 200$. Collagen fibers in the interalveolar interstitium. Group "CPB" (A, B). Emphysematous expansion of the acini, thinning, and multiple breaks in the collagen fibers. Low intensity of Van – Gieson staining (A) and immunostaining for type I collagen (B). Group "CPB + NO" (C, D). Increased thickness and organization of the collagen fibers. High intensity of Van – Gieson staining (C) and immunostaining for type I collagen (D)



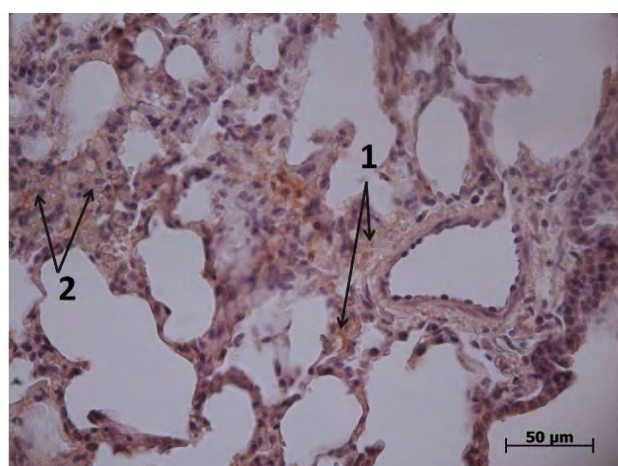
А



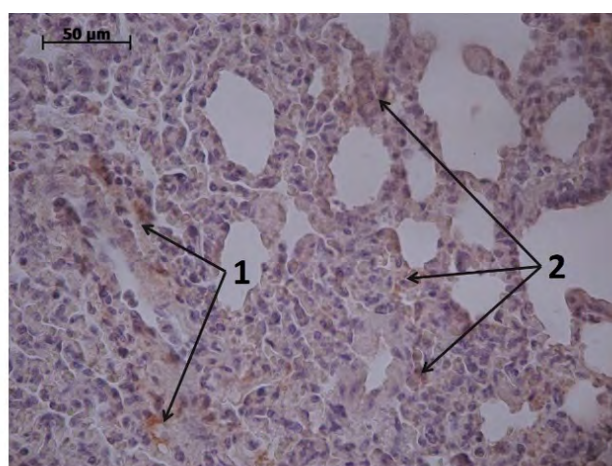
Б

Рис. 3. Фрагмент легкого овцы. Иммуногистохимическая реакция на MMP-9. Увеличение $\times 400$. А – группа «ИК». Выраженное положительное окрашивание в цитоплазме клеток лимфомоноцитарного инфильтрата (1), реснитчатых эпителиоцитов бронхов (2). Слабо положительная реакция в цитоплазме альвеолярных макрофагов (3). Б – группа «ИК + NO». Визуальное снижение интенсивности иммуногистохимической реакции в воспалительном инфильтрате (1) и эпителиоцитах бронхов (2)

Fig. 3. Fragment of a sheep lung. Immunohistochemical reaction to MMP-9. Magnification $\times 400$. А – "CPB" group. Expressed positive staining in the cytoplasm of cells of the lymphomonocytic infiltrate (1), ciliated bronchial epithelia cells (2). Weakly positive reaction in the cytoplasm of alveolar macrophages (3). Б – "CPB + NO" group. Visual decrease in the intensity of the immunohistochemical reaction in the inflammatory infiltrate (1) and bronchial epithelia cells (2)



А



Б

Рис. 4. Фрагмент легкого овцы. Иммуногистохимическая реакция на MMP-2. Увеличение $\times 400$. А – группа «ИК». Диффузное положительное окрашивание в периваскулярной (1) и интерстициальной (2) строме. Б – группа «ИК + NO». Визуальное снижение интенсивности иммуногистохимической реакции в периваскулярной (1) и интерстициальной (2) строме

Fig. 4. Fragment of a sheep's head. Immunohistochemical reaction to MMP-2. Magnification $\times 400$. А – group "CPB". Diffuse positive staining in the perivascular (1) and interstitial (2) stroma. Б – group "CPB + NO". Visual decrease in the intensity of the immunohistochemical reaction in the perivascular (1) and interstitial (2) stroma

Таблица 1. Результаты морфометрического исследования

Table 1. Results of the morphometric study

Показатели	Группы		p
	«ИК», n = 3	«ИК + NO», n = 3	
Интенсивность MMP-9-положительной реакции, значения, баллы	2; 2; 3	0; 1; 1	0,0002
Интенсивность MMP-2-положительной реакции, значения, баллы	1; 1; 1	0; 0; 0	0,0004
Удельный объем коллагеновых волокон, значения, %	15,9; 23, 4; 28,3	8,5; 11,6; 16,8	0,0001

ИРП баланс MMP/TIMP смещается в сторону протеолиза, что ведет к неконтролируемому разрушению структурных белков легких.

В условиях ИРП продукция металлопротеиназ многократно возрастает под влиянием провоспалительных цитокинов [7]. Свободные радикалы активируют металлопротеиназы за счет прямого окислительного разрыва связи Zn-цистеин в активном центре [20].

Результаты нашего исследования подтверждают участие MMP-2 и MMP-9 в ИРП легких в ходе ИК.

Иммуногистохимическая реакция на MMP-9 в легких исследуемых животных отличалась высокой интенсивностью (2–3 балла). Яркое выраженное иммунное окрашивание наблюдали в цитоплазме мононуклеаров воспалительного инфильтрата и альвеолярных макрофагов.

Это согласуется с данными литературы. MMP-9 яв-

ляется ключевой металлопротеиназой воспаления. Ее синтез осуществляют главным образом клетки иммунной системы после их стимуляции цитокинами (TNF- α , IL-13) [13]. При моделировании ИРП на мышах показано, что MMP-9 гиперэкспрессируется в легких наряду с такими воспалительными медиаторами, как IL-8, IL-6, IL-1 β [19].

Другое исследование показало, что содержание MMP-9 в гомогенате легких при ишемии-реперфузии нарастает постепенно после восстановления кровотока [15]. Это подтверждает, что основным источником MMP-9 являются лейкоциты, мигрирующие в легкие на этапе реперфузии.

Особого внимания заслуживает обнаруженная нами позитивная реакция на MMP-9 в цитоплазме реснитчатых эпителиоцитов бронхов. Известно, что эпителиальные клетки способны к продукции MMP-9 в условиях активной стимуляции TNF- α и IL-1 β [16].

Полученные данные о распределении и интенсивности иммунного окрашивания на MMP-9 свидетельствуют об активной воспалительной реакции, развивающейся в ходе ИК и захватывающей как респираторные отделы, так и внутрилегочные воздухоносные пути.

Интенсивность иммуногистохимической реакции на MMP-2 в нашем исследовании была значительно ниже (0–1 балл). Позитивно окрашенные участки локализовались диффузно в интерстиции и чаще всего обнаруживались вокруг кровеносных сосудов.

Описанная локализация соответствует данным литературы о том, что MMP-2 продуцируется фибробластами, гладкомышечными и эндотелиальными клетками. Ее ключевая функция – расщепление коллагена IV типа базальных мембран сосудов [15, 16].

Другим механизмом, объясняющим преимущественно периваскулярное выявление MMP-2, является увеличение проницаемости сосудистой стенки и экстравазация металлопротеиназы из кровотока. Такое предположение высказывают авторы, которые обнаружили резкое увеличение содержания MMP-2 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа сразу после индукции ишемии и ее неизменный высокий уровень в период реперфузии [4, 8].

Ученые подчеркивают двойственную роль исследуемых металлопротеиназ в патогенезе острого повреждения легких. В экссудативную фазу отмечают резкое увеличение их концентрации, сопровождающееся значительным повреждением белков альвеолярно-капиллярной мембраны [16, 18].

На поздних стадиях острого повреждения уровни MMP-2 и MMP-9 остаются умеренно повышенными. На первый план выходит их участие в процессах ограничения альтерации и восстановления тканей [20].

Защитное действие металлопротеиназ обусловлено расщеплением ряда хемокинов и провоспалительных цитокинов (в том числе IL-1 β и IL-8) [17].

В отношении фибропролиферативных процессов исследуемые MMP демонстрируют противоположные эффекты. MMP-9 активирует TGF- β , стимулируя синтез соединительной ткани [13]. MMP-2, напротив, расщепляет TGF- β и ослабляет избыточный фиброгенез в стадии восстановления [15].

Периоперационная доставка NO в нашем исследовании приводила к снижению интенсивности иммунного окрашивания на MMP-2 и MMP-9.

Научные данные о влиянии NO на содержание металлопротеиназ в легких при ИРП крайне малочисленны.

Тем не менее, в одном исследовании также показано, что ингаляция NO перед индукцией ишемии предотвращает увеличение содержания MMP-2 в легких [20].

Снижение содержания металлопротеиназ, вероятно, связано с ослаблением инфильтрации легких лейкоцитами, уменьшением выработки провоспалительных цитокинов и защитой эндотелия от повреждения.

Существуют также литературные данные, указывающие на участие NO в непосредственной регуляции активности MMP. В низких наномолярных концентрациях NO активирует металлопротеиназы посредством цГМФ-зависимого пути [18]. Однако микромолярные концентрации NO ингибируют ферментативную активность вследствие образования активных форм азота, взаимодействующих с ионами Zn в активном центре металлопротеиназ. Ингибирование MMP высокими концентрациями NO носит защитный характер, сдерживая разрушение тканей в условиях воспаления [16].

Иммуногистохимическое выявление металлопротеиназ не позволяет нам напрямую оценить их активность. Однако о высокой активности MMP в легких овец после ИК свидетельствуют явные гистологические признаки деструкции коллагеновых волокон легочного интерстиция.

Разрушение коллагена межальвеолярных перегородок приводило к структурным изменениям в респираторном отделе в виде эмфизематозного расширения ацинусов.

Применение NO было ассоциировано с лучшим состоянием коллагеновых волокон: они имели четкие контуры, упорядоченное расположение и меньше локусов фрагментации, интенсивнее окрашивались. Морфометрическое исследование показало, что удельный объем коллагеновых волокон был выше в группе животных, получавших NO.

Увеличение удельного объема коллагеновых волокон под влиянием NO в рамках проведенного нами исследования можно трактовать исключительно как следствие ограничения их деструкции. Временные рамки эксперимента (около 3 ч от начала эксперимента до взятия гистологического материала) охватывают только начальные стадии повреждения, тогда как для развития фибропролиферативных процессов необходимы более длительные сроки.

Заключение

Доставка NO при моделировании кардиохирургических операций с ИК, возможно, приводит к снижению содержания матриксных металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-9), а также ослабляет деструкцию коллагеновых волокон межклеточного матрикса в легких экспериментальных животных.

Литература / References

1. Fischer M.O., Brotons F., Briant A.R., Suehiro K., Gozdzik W., Sponholz C. et al. Postoperative pulmonary complications after cardiac surgery: The VENICE International Cohort Study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2022;36(8):2344–2351. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.12.024>.
2. Yuan S.M. Postperfusion lung syndrome: physiopathology and therapeutic options. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 2014;29(3):414–425. <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20140071>.
3. Ferrari R.S., Andrade C.F. Oxidative Stress and Lung Ischemia-Reperfusion Injury. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2015;2015:590987. <https://doi.org/10.1155/2015/590987>.
4. Giacinto O., Satriano U., Nenna A., Spadaccio C., Lusini M., Mastroianni C. et al. Inflammatory response and endothelial dysfunction following cardiopulmonary bypass: pathophysiology and pharmacological targets.

- Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug. Discov.* 2019;13(2):158–173. <https://doi.org/10.2174/1872213X13666190724112644>.
5. Wang S., Griffith B.P., Wu Z.J. Device-Induced Hemostatic Disorders in Mechanically Assisted Circulation. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2021;27:1076029620982374. <https://doi.org/10.1177/1076029620982374>.
 6. Ta H.Q., Kuppusamy M., Sonkusare S.K., Roeser M.E., Laubach V.E. The endothelium: gatekeeper to lung ischemia-reperfusion injury. *Respir. Res.* 2024;25(1):172. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02776-4>.
 7. Куликов О.А., Балашов В.П., Агеев В.П., Семенова Е.В., Шляпкина В.И., Замышляев П.С. и др. Морфология легких при экспериментальном остром повреждении и его фармакокоррекции. *Морфологические ведомости.* 2020;28(2):64–73. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2020.28\(2\):64-73](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2020.28(2):64-73).
 8. Kulikov O.A., Balashov V.P., Ageev V.P., Semenova E.V., Shljapkina V.I., Zamyshlyayev P.S. The morphology of the lungs at the experimental acute injury and its pharmacocorrection. *Morfologicheskie Vedomosti – Morphological Newsletter.* 2020;28(2):64–73. (In Russ.). [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2020.28\(2\):64-73](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2020.28(2):64-73).
 9. Kamenshchikov N.O., Podoksenov Y.K., Kozlov B.N., Maslov L.N., Mukhomedzyanov A.V., Tyo M.A. et al. Potential mechanisms for organoprotective effects of exogenous nitric oxide in an experimental study. *Biomedicines.* 2024;12(6):12. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12061298>.
 10. Yan Y., Kamenshchikov N., Zheng Z., Lei C. Inhaled nitric oxide and postoperative outcomes in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A systematic review and meta-analysis. *Nitric Oxide.* 2024;146:64–74. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2024.03.004>.
 11. Andrabi S.M., Sharma N.S., Karan A., Shatil S.M., Cordon B., Ma B. et al. Nitric Oxide: Physiological Functions, Delivery, and Biomedical Applications. *Adv. Sci. (Weinh).* 2023;10(30):e2303259. <https://doi.org/10.1002/adv.202303259>.
 12. Bhirowo Y.P., Raksawardana Y.K., Setianto B.Y., Sudadi S., Tandean T.N., Zaharo A.F. et al. Hemolysis and cardiopulmonary bypass: meta-analysis and systematic review of contributing factors. *J. Cardiothorac. Surg.* 2023;18(1):291. <https://doi.org/10.1186/s13019-023-02406-y>.
 13. Baidoo N., Crawley E., Knowles C.H., Sanger G.J., Belai A. Total collagen content and distribution is increased in human colon during advancing age. *PLoS One.* 2022;17(6):e0269689. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269689>.
 14. Пруткина Е.В., Сепп А.В., Цыбиков Н.Н. Особенности синтеза матриксной металлопротеиназы-9 в легких при развитии дистресс-синдрома в эксперименте. *Acta Biomedica Scientifica.* 2013;1(89):121–124. URL: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/1417/1364> (08.09.2025).
 15. Prutkina E.V., Sepp A.V., Cybikov N.N. Peculiarities of synthesis of matrix metalloproteinase-9 in the lungs during experimental development of distress syndrome. *Acta Biomedica Scientifica.* 2013;1(89):121–124. (In Russ.). URL: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/1417/1364> (08.09.2025).
 16. Kamenshchikov N.O., Safaee Fakhr B., Kravchenko I.V., Dish A.Y., Podoksenov Y.K., Kozlov B.N. et al. Assessment of continuous low-dose and high-dose burst of inhaled nitric oxide in spontaneously breathing COVID-19 patients: A randomized controlled trial. *Nitric Oxide.* 2024;149:41–48. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2024.06.003>.
 17. Zhou P., Song N.C., Zheng Z.K., Li Y.Q., Li J.S. MMP2 and MMP9 contribute to lung ischemia-reperfusion injury via promoting pyroptosis in mice. *BMC Pulm. med.* 2022;22(1):230. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02018-7>.
 18. Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2019;2:3–16. <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2019-10040>.
 19. Grigorkevich O.S., Mokrov G.V., Kosova L.Ju. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2019;2:3–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2019-10040>.
 20. Qu L.C., Jiao Y., Jiang Z.J., Song Z.P., Kang L., Peng Q.H. Expression pattern of matrix metalloproteinase 9 in ischemia-reperfusion-induced acute lung injuries. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2018;11(11):12048–12058. ISSN:1940-5901/IJCEM0080064.
 21. Smigiel K.S., Parks W.S. Matrix Metalloproteinases and Leukocyte Activation. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017;147:167–195. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.01.003>.
 22. Waldow T., Witt W., Buzin A., Ulmer A., Matschke K. Prevention of ischemia/reperfusion-induced accumulation of matrix metalloproteinases in rat lung by preconditioning with nitric oxide. *J. Surg. Res.* 2009;152(2):198–208. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.03.014>.
 23. Prado A.F., Batista R.M., Tanus-Santos J.E., Gerlach R.F. Matrix Metalloproteinases and Arterial Hypertension: Role of Oxidative Stress and Nitric Oxide in Vascular Functional and Structural Alterations. *Biomolecules.* 2021;11(4):585. <https://doi.org/10.3390/biom11040585>.

Информация о вкладе авторов

Геренг Е.А. – написание некоторых разделов статьи; Мильто И.В. – разработка дизайна исследования, проведение статистической обработки результатов, написание некоторых разделов статьи; Серебрякова О.Н. – осуществление эксперимента, контроль выполнения гистологических методов исследования; Дзюман А.Н. – осуществление эксперимента, контроль выполнения морфометрических методов исследования; Бянкина М.А. – проведение гистологического исследования; Потапов А.В. – написание некоторых разделов статьи; Каменщиков Н.О. – написание некоторых разделов статьи; И.В. Кравченко осуществление эксперимента; Подоксенов Ю.К. – написание некоторых разделов статьи; Алямкина В.Е. – осуществление эксперимента.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Геренг Елена Андреевна, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры морфологии и общей патологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: e-gereng@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7226-0328>.

Мильто Иван Васильевич, д-р биол. наук, доцент, заведующий кафедрой морфологии и общей патологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: milto_bio@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9764-4392>.

Серебрякова Ольга Николаевна, ассистент кафедры морфологии и общей патологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: oserebryakovan@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-2924-0724>.

Дзюман Анна Николаевна, канд. мед. наук, доцент кафедры морфологии и общей патологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: dzyman@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0795-0987>.

Information on author contributions

Gereng E.A. – article writing; Milto I.V. – study design, statistical processing of results, article writing; Serebryakova O.N. – conducting an experiment, implementation of histological research methods; Dzuman A.N. – conducting an experiment, implementation of morphometric research methods; Byankina M.A. – conducting histological research methods; Kamenshchikov N.O. – article writing; Kravchenko I.V. – conducting the experiment; Podoksenov Yu.K. – article writing; Alyamkin V.E. – carried out the experiment.

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

Information about the authors

Elena A. Gereng, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Morphology and General Pathology, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: e-gereng@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7226-0328>.

Ivan V. Milto, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Morphology and General Pathology, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: milto_bio@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9764-4392>.

Olga N. Serebryakova, Assistant, Department of Morphology and General Pathology, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: oserebryakovan@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-2924-0724>.

Anna N. Dzyuman, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Morphology and General Pathology, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: dzyman@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0795-0987>.

Бянкина Мария Александровна, студент 6-го курса, медико-биологический факультет, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: byankina_masha@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0005-4632-7396>.

Потапов Алексей Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: potalex@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0468-3959>.

Каменщиков Николай Олегович, канд. мед. наук, заведующий лабораторией медицины критических состояний, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: Nikolajkamenof@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4289-4439>.

Кравченко Игорь Валерьевич, младший научный сотрудник, лаборатория медицины критических состояний, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: kravchenko27.10.94@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-0841-4673>.

Подоксенов Юрий Кириллович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии; ведущий научный сотрудник, лаборатория медицины критических состояний, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: uk@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.

Алямки Вадим Евгеньевич, клинический ординатор, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: vea@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6593-0976>.

Maria A. Biankina, Sixth-year student, Faculty of Medicine and Biology, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: byankina_masha@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0005-4632-7396>.

Alex V. Potapov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, SSMU, Tomsk, Russia, e-mail: potalex@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0468-3959>.

Nikolay O. Kamenshchikov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Critical Condition Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: Nikolajkamenof@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4289-4439>.

Igor V. Kravchenko, Junior Research Scientist, Laboratory of Critical Care Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: kravchenko27.10.94@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-0841-4673>.

Yuri K. Podoksenov, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Senior Research Scientist, Laboratory of Critical Care Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: uk@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.

Vadim E. Alyamkin, Clinical Resident, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: vea@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6593-0976>.

Поступила 20.05.2025;
рецензия получена 13.06.2025;
принята к публикации 27.08.2025.

Received 20.05.2025;
review received 13.06.2025;
accepted for publication 27.08.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-188-193>

УДК 616.132.2-007.272-006.6:[616.62-089.87+616.132.2:615.472.5.032.13]-071

Одномоментное стентирование ствола левой коронарной артерии и резекция мочевого пузыря по поводу рака у больного с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST очень высокого риска (клинический случай)

Сукманова И.А.^{1, 2}, Пономаренко И.В.^{1, 2}, Гордеева Д.С.¹

¹ Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (АГМУ Минздрава России), 656038, Российская Федерация, Барнаул, ул. Ленина, 3

² Алтайский краевой кардиологический диспансер, 656055, Российская Федерация, Барнаул, ул. Малахова, 46

Аннотация

Пациенты с новообразованиями имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). У 90% пациентов острая коронарная катастрофа возникает при прогрессировании рака. Сложность ведения таких больных связана с повышенным риском кровотечений, тромботических осложнений и необходимостью хирургического лечения рака в ближайшее время. В данном сообщении анализируется случай одномоментного стентирования ствола левой коронарной артерии (ЛКА) и резекции мочевого пузыря по поводу распадающейся аденокарциномы у пациента с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) высокого риска. Основным принципом ведения таких пациентов на сегодняшний день остается совместная работа мультидисциплинарной команды и индивидуальный подход.

Ключевые слова:	острый коронарный синдром; ствол левой коронарной артерии; онкологические заболевания; мультидисциплинарная команда.
Финансирование:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие пациента на публикацию клинического случая в журнале подписано.
Для цитирования:	Сукманова И.А., Пономаренко И.В., Гордеева Д.С. Одномоментное стентирование ствола левой коронарной артерии и резекция мочевого пузыря по поводу рака у больного с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST очень высокого риска (клинический случай). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):188–193. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-188-193

Simultaneous stenting of the trunk of the left coronary artery and resection of the bladder for cancer in a patient with very high risk non-ST elevation acute coronary syndrome (clinical case)

Sukmanova I.A.^{1,2}, Ponomarenko I.V.^{1,2}, Gordeeva D.S.¹

¹ Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 40, Lenin str., Barnaul, 656038, Russian Federation

² Altai Regional Cardiological Dispensary, 46, Malakhova str., Barnaul, 656055, Russian Federation

Abstract

Patients with neoplasms have a higher risk of developing cardiovascular diseases. In 90% of patients, acute coronary catastrophe occurs with the progression of cancer. The complexity of managing such patients is associated with an increased risk of bleeding, thrombotic complications and the need for surgical treatment of cancer in the near future. We analyze a case of simultaneous stenting of the trunk of the left coronary artery and resection of the bladder for decaying adenocarcinoma in a patient with acute coronary syndrome without high-risk ST segment elevation. The main principle of managing such patients today remains the joint work of a multidisciplinary team and an individual approach.

Keywords:	acute coronary syndrome, trunk of the left coronary artery, oncological diseases, multidisciplinary team.
Funding:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Compliance with ethical standards:	the patient's informed consent to the publication of the clinical case in the journal is signed.
For citation:	Sukmanova I.A., Ponomarenko I.V., Gordeeva D.S. Simultaneous stenting of the trunk of the left coronary artery and resection of the bladder for cancer in a patient with very high risk non-ST elevation acute coronary syndrome (clinical case). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):188–193. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-188-193

Введение

В настоящее время заболевания системы кровообращения, главным образом ишемическая болезнь сердца (ИБС), и новообразования являются ведущими в структуре основных причин смерти населения Российской Федерации – 43,8 и 13,8% соответственно¹. Все больше данных свидетельствует о том, что рак и ИБС связаны общими факторами риска, патологическими механизмами и генетической предрасположенностью [1–6]. Онкологические больные имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), при этом факторы риска повышают риск возникновения нового рака. Данные проспективных исследований Framingham Heart Study и PREVENT подтверждают, что традиционные факторы риска ССЗ, 10-летняя оценка риска развития атеросклеротических ССЗ связаны с повышенным риском развития рака в будущем [4]. Стоит отметить, что преждевременный атеросклероз у молодых людей связан с более высоким риском развития рака. Таким образом, хроническое воспаление, связанное с атеросклерозом, является одним из механизмов канцерогенеза [1, 3].

Доля пациентов с острым коронарным синдромом

(ОКС) и диагнозом рака растет и по последним данным составляет около 3% [2, 6]. У пациентов с онкологическими заболеваниями значительно чаще встречается ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST), составляя около 85% [7]. Стоит отметить, что почти у 90% пациентов ОКС возникает при прогрессировании онкологического заболевания. По литературным данным, первые 6 мес. после выявления онкологического заболевания сопровождаются максимальным риском развития, прогрессирования ИБС и смертности от ССЗ ввиду рак-индуцированного провоспалительного и протромботического состояния [1, 2, 4, 5, 8]. Согласно большинству научных работ, риск развития тромбозомболических осложнений, включая инфаркт миокарда, может возникнуть за несколько месяцев до верификации онкологического заболевания и достигает максимума примерно в первые 1–2 года после постановки диагноза злокачественного новообразования [1, 2, 6]. Повышенный риск инфаркта миокарда особенно высок у пациентов с запущенными злокачественными новообразованиями, недифференцированным раком, аденокарциномами и связан с рак-индуцированным провоспалительным и протромботическим состоянием [8].

¹ Здравоохранение в России; 2021: Статистический сборник. М.: Росстат; 2021:171. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooхран-2021.pdf> (07.04.2023).

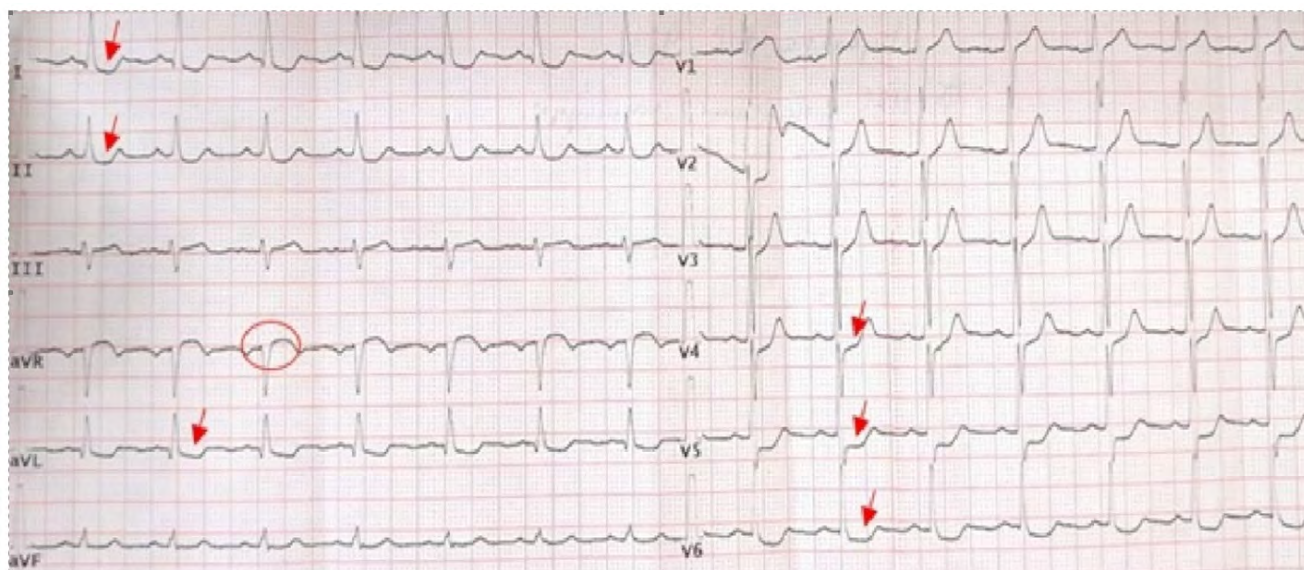


Рис. 1. Электрокардиограмма пациента X

Fig. 1. ECG of the patient X

Онкологические пациенты имеют высокий риск тромботических и ишемических осложнений, а также кровотечений после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [2, 8, 9]. В действующих российских рекомендациях по ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST отсутствуют данные по тактике ведения больных с ОКС с онкологическими заболеваниями [10]. В связи с ограничением исследований и недостаточной доказательной базой по ведению пациентов с ОКСбпST, высоким ишемическим риском и высоким риском кровотечения мультидисциплинарный подход остается основополагающим при принятии клинических решений [11–14].

Описание клинического случая

Пациент X, мужчина 42 лет, поступил в КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер» 24.11.2022 г. по скорой помощи с жалобами на интенсивные давящие боли за грудиной с иррадиацией в левую руку, нижнюю челюсть.

Из анамнеза. В течение 5 лет страдает гипертонической болезнью с подъемами артериального давления (АД) до 210/120 мм рт. ст. Регулярно принимает лозартан 100 мг, аторвастатин 20 мг, амлодипин 10 мг. Вредные привычки отрицает. Наследственность по ССЗ не отягощена. В течение последних 6 мес. эпизоды макрогематурии, дизурии. Обследовался амбулаторно, патологии не выявлено. Последние 1,5 мес. стал отмечать эпизоды давящих болей, жжения за грудиной на фоне умеренной физической нагрузки с иррадиацией в левую руку, нижнюю челюсть длительностью до 10 мин, самостоятельно купировались в покое. В течение последних 3 дней отмечалось прогрессирование клиники стенокардии.

Внезапное ухудшение 23.11.2022 г. в 21:00 – типичный ангинозный статус, вызвал скорую помощь. По ЭКГ догоспитально – синусовый ритм, горизонтальная депрессия сегмента ST в I, II, aVL, V4–V6 отведениях до 2 мм, с реципрокной элевацией сегмента ST в aVR до 1,5 мм (рис. 1). На догоспитальном этапе получил аспирин 250 мг, клопидогрел 300 мг, гепарин 5000 МЕ в/в болюсом, морфин дробно в/в с целью обезболивания.

При поступлении состояние средней степени тяже-

сти. Индекс массы тела – 35,8 кг/м², АД – 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 88 уд/мин, ритм правильный, частота дыхания – 18 в мин, дыхание везикулярное, хрипов нет. Учитывая высокий риск осложнений, выполнена экстренная коронарография, выявлен стеноз терминального отдела ствола левой коронарной артерии (СтЛКА) до 80% с переходом на устье передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) и огибающей артерии (ОА); ПМЖА – стеноз устья 80%, ОА – стеноз устья 80%, субокклюзия собственно ОА, диаметр менее 2 мм; правая коронарная артерия (ПКА) – протяженный стеноз в/3 до 60% (рис. 2). Риск по шкале SYNTAX – 25 баллов.

Лабораторно – достоверный прирост маркеров некроза миокарда, микроцитарная анемия средней степени тяжести (гемоглобин 78–72 г/л), умеренный лейкоцитоз ($11,2 \times 10^9/\text{л}$), макрогематурия, в остальном – в пределах референтных значений. По эхокардиографии – фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) 64%, гипертрофия стенок ЛЖ, зоны гипо- и акинеза не обнаружены, нарушение диастолической функции ЛЖ по обструктивному типу.

В динамике на фоне рецидивирования ангинозных болей течение заболевания осложнилось острой левожелудочковой недостаточностью. Проводилась в/в инфузия нитратов, морфина, диуретическая терапия, статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, препараты железа, монотерапия клопидогрелем, заместительная гемотрансфузия эритроцитарной массой.

Учитывая явления макрогематурии неясного генеза, умеренный риск кровотечения по CRUSADE – 32 б, ARC-HBR (4 больших критерия), антикоагулянты и ацетилсалициловая кислота не назначались. С целью определения источника кровотечения проведена компьютерная томография с контрастированием почек и мочевыводящих путей, диагностировано образование передней стенки мочевого пузыря с признаками распада, прорастанием стенки.

25.11.2022 г. состояние пациента обсуждено мультидисциплинарной командой в составе кардиолога, кардиохирурга, рентгенэндоваскулярного хирурга и онкоуролога, принято решение о проведении ЧКВ в объеме стентиро-

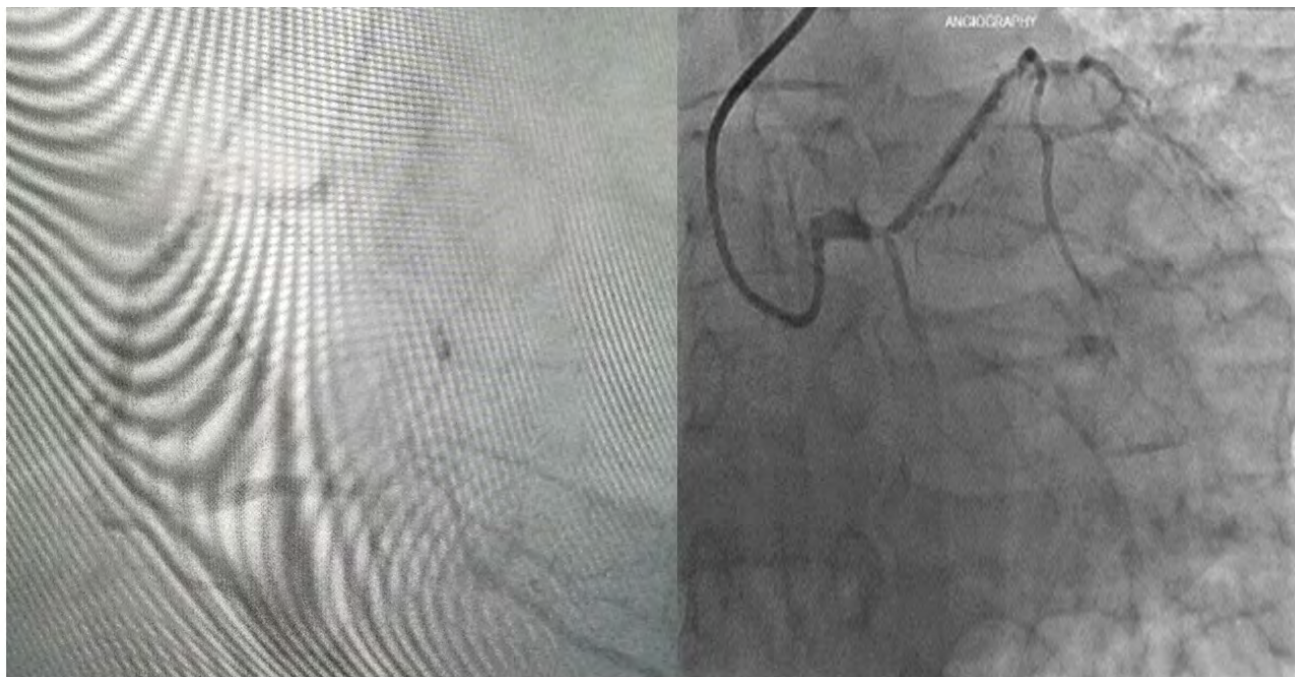


Рис. 2. Ангиографическая картина пациента X
Fig. 2. Angiographic picture of the patient X

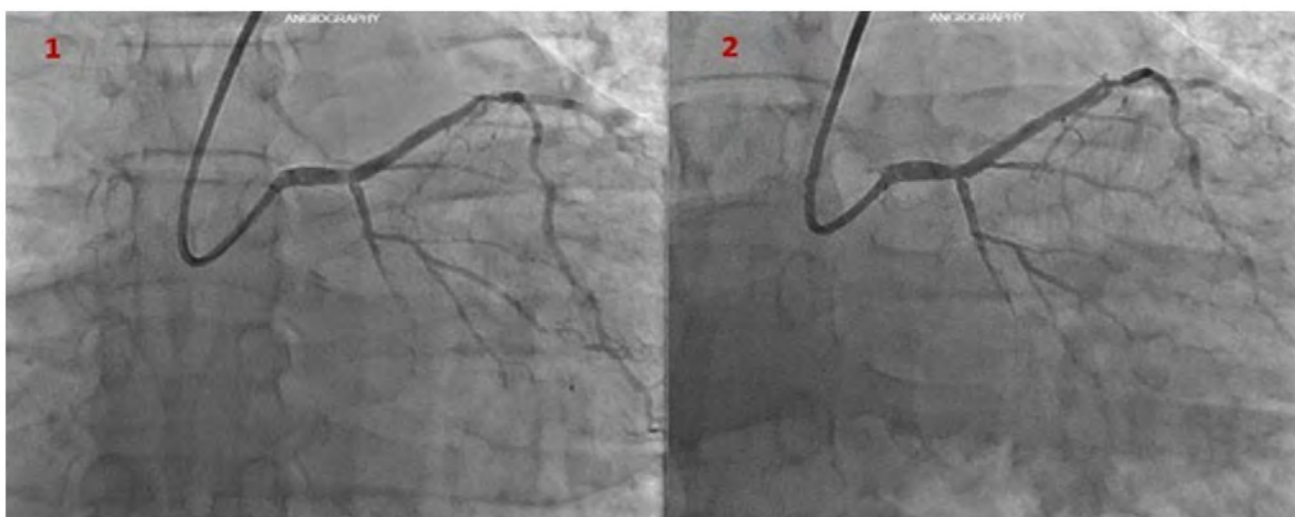


Рис. 3. Коронарография пациента X: 1 – стентирование ствола левой коронарной артерии – передней межжелудочковой артерии; 2 – итоговый результат после постдилатации стента баллоном и постдилатация через ячейку стента в огибающей артерии
Fig. 3. Coronary angiography of the patient X: 1 –stenting of the left coronary artery trunk - the anterior interventricular artery; 2 – the final result after postdilation of the stent with a balloon and postdilation through the stent cell in circumflex artery

вания СтЛКА и ПМЖА по неотложным показаниям с последующим оперативным лечением на мочевом пузыре в условиях Алтайского краевого кардиологического диспансера бригадой онкоурологов.

26.11.2022 г. в 06:50 проведено стентирование СтЛКА – ПМЖА стентом с лекарственным покрытием, постдилатация стента баллоном, постдилатация через ячейку стента в ОА (рис. 3). После ЧКВ в связи со снижением гемоглобина до 75 г/л проводилась гемотрансфузия. По ЭКГ после ЧКВ – синусовый ритм, ST на изолинии.

26.11.2022 г. в 10:40 под общей анестезией проведена операция – резекция мочевого пузыря с опухолью. По результатам биопсии верифицирована умеренно дифференцированная аденокарцинома.

27.11.2022 г. пациент переведен с клопидогреля на тикагрелор в дозе 90 мг 2 раза в день (учитывая имеющиеся факторы высокого риска тромбоза стентов).

Послеоперационный период протекал без осложнений, боли ангинозного характера не рецидивировали. В динамике макрогематурия купировалась.

09.12.2022 г. выписан на амбулаторный этап с рекомендациями, направлен на лечение к онкологам.

При выписке: гемоглобин – 95 г/л, тромбоциты – 428×10^9 /л, лейкоциты – $9,0 \times 10^9$ /л, СОЭ – 108 мм/ч, в остальном – без значимых отклонений от референтных значений.

На амбулаторный этап рекомендовано: тикагрелор – 90 мг 2 раза в сутки в течение 12 мес. после стентирования (под контролем гемоглобина, с перерасчетом рисков в динамике через 1 мес.), ацетилсалициловая кислота – 100 мг после обеда постоянно, периндоприл – 5 мг/сут, аторвастатин – 80 мг после ужина, бисопролол – 5 мг/сут, омепразол – 20 мг утром за 30 мин до еды, железа (III) гидроксид полимальтозат – 100 мг 2 раза в день под

контролем гемоглобина. По шкале PRECISE-DAPT – 43 балла, в связи с чем длительность двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) будет сокращена до 1–3 мес.

Обсуждение

Согласно рекомендациям ESC по кардиоонкологии (2022), ведение пациентов с ОКС и онкозаболеваниями отличается сложностью из-за хрупкости пациента, повышенного риска кровотечений, тромбоцитопении, тромбообразования и возможной необходимости выполнения операций в ближайшее время. Из-за потенциально более высокого риска кровотечения предпочтительная антитромботическая стратегия после стентирования коронарных артерий состоит из ДАТ с аспирином и клопидогрелем. Продолжительность ДАТ должна составлять 1–3 мес. для снижения риска кровотечений [2].

На сегодняшний день ЧКВ является альтернативой операции коронарного шунтирования (КШ) при поражении ЛКА / многососудистом поражении у пациентов с низкой категорией анатомической сложности по SYNTAX (менее 22 баллов) и при отсутствии сахарного диабета. Выбор же стратегии и способ реваскуляризации при многососудистом поражении / вовлечении ствола ЛКА требует специального обсуждения Heart-team-командой и основывается на оценке клиники заболевания, сопутствующей патологии, анатомической тяжести поражения коронарных артерий, риске реваскуляризации, ожидаемой продолжительности жизни [14–18].

В представленном клиническом случае, учитывая наличие у пациента ОКСбпСТ рефрактерной стенокардии, риск по шкале GRACE – 146 баллов, бифуркационный стеноз СтЛКА, индекс SYNTAX – 25 баллов и активное кровотечение (вследствие распада злокачественного новообразования), мультидисциплинарной командой принято решение о проведении двухэтапного хирургического вмешательства: реваскуляризации миокарда в объеме стентирования СтЛКА и ПМЖА с последующим оперативным лечением на мочевом пузыре в условиях кардиологического стационара по неотложным показаниям.

Представленный пациент имел факторы высокого тромботического риска, характерные для онкологических больных, и геморрагическое осложнение – активное кровотечение из распадающегося онкообразования, потребовавшее проведения гемотрансфузии. После оценки рисков по шкалам CRUSADE (32 балла), PRECISE-DAPT (43 балла), ARC-HBR (4 больших критерия), BARC выявлено, что геморрагические и ишемические (развитие инфаркта миокарда с подъемом или без подъема сегмента ST) риски сопоставимы. В связи с этим после выполнения ЧКВ основных симптоматических артерий (ствол ЛКА и ПМЖА-бифуркационный стеноз) и проведения резекции мочевого пузыря продолжена антиагрегантная монотерапия тикагрелором в дозе 90 мг 2 раза в день без предшествующей нагрузочной дозы. В дальнейшем после полноценного гемостаза возобновлен прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг с рекомендацией минимального периода приема ДАТ (1 мес.).

Кроме того, в настоящее время альтернативой общеизвестным шкалам оценки риска кровотечения у пациентов с ОКСбпСТ, таким как CRUSADE, PRECISE-DAPT, становится недавно разработанный алгоритм Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) для определения пациентов с высоким риском кровотечений. Более детализированный подход, включая ана-

лиз сопутствующих заболеваний пациента, в том числе активное злокачественное новообразование, позволяет оценить безопасность и эффективность схем лечения пациентов, перенесших ЧКВ. В клинических рекомендациях ESC по ведению пациентов с ОКСбпСТ (2020) отмечено, что алгоритм ARC-HBR следует использовать в клинической практике, наряду с общеизвестными валидированными шкалами [13, 19].

В связи с ежегодно увеличивающейся распространенностью онкологического заболевания, широким использованием кардиотоксичных химиопрепаратов и часто встречающимся ОКС у этой категории больных актуальной задачей для профилактики осложнений остается разработка прогностических шкал.

Заключение

Таким образом, важной составляющей при ведении пациентов с ОКС и онкозаболеваниями на сегодняшний день остается совместная работа мультидисциплинарной команды врачей и индивидуальный подход, основанный на использовании рискометров.

Литература / References

1. Шаленкова М.А., Иванов А.В., Климин П.Ф. Острый коронарный синдром у пациентов с онкологическим заболеванием: особенности течения и возможности прогнозирования госпитального и отдаленного (6 месяцев) периодов с использованием биомаркеров GDF-15, NT-proBNP, hs-CRP. *Кардиология*. 2021;61(10):4–13. Shalenkova M.A., Ivanov A.V., Klimin P.F. Acute coronary syndrome in patients with cancer: features of the course and the possibility of predicting hospital and long-term (6 months) periods using GDF-15, NT-proBNP, hs-CRP biomarkers. *Kardiologiya*. 2021;61(10):4–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.10.n1765>.
2. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.S., Bergler-Klein J. et al. ESC Scientific Document Group, 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2022;43(41):4229–4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
3. Jain V., Rifai M.A., Brinzevich D., Taj M., Saleh M., Krittanawong C. et al. Association of premature atherosclerotic cardiovascular disease with higher risk of cancer: a behavioral risk factor surveillance system study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2021;29(3):493–501. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab084>.
4. Lau E.S., Paniagua S.M., Liu E., Jovani M., Li S.X., Takvorian K. et al. Cardiovascular risk factors are associated with future cancer. *JACC Cardio Oncol.* 2021;3(1):48–58. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.003>.
5. Sturgeon K.M., Deng L., Bluethmann S.M., Zhou S., Trifiletti D.M., Jiang C. et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur. Heart J.* 2019;40(48):3889–3897. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz766>.
6. Willems R., Winckers K., Biesmans C., de Vos-Geelen J., Ten Cate H. Evolving data on cardiovascular complications in cancer. *Thromb. Res.* 2022;213(1):87–94. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.01.003>.
7. Лубятникова Е.С., Дупляков Д.В. Острый коронарный синдром у пациентов со злокачественными новообразованиями. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(3):140–144. [Lubyatnikova E.S., Duplyakov D.V. Acute coronary syndrome in malignancy patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(3):140–144. (In Russ.).] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-140-144>.
8. Guo W., Fan X., Lewis B.R., Johnson M.P., Rihal C.S., Lerman A. et al. Cancer patients have a higher risk of thrombotic and ischemic events after percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2021;14(10):1094–1105. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.03.049>.
9. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M. et al. ESC Scientific Document Group, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies, 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery

- disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2017;39(3):213–260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>.
10. Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Российские и европейские рекомендации 2020 года по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: упростились ли подходы к анти тромботической терапии? *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2021;10(2):92–101. [Barbarash O.L., Kashtalap V.V. 2020 Russian and European clinical practice guidelines for the management of NSTEMI patients: have approaches to antithrombotic therapy been simplified? *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2021;10(2):92–101. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2021-10-2-92-101>.
 11. Багрий А.Э., Борота А.В., Хоменко М.В., Цыба И.Н., Ефременко В.А., Щукина Е.В. и др. Вопросы тактики лечения кардиологических больных, подвергающихся некардиологическим хирургическим вмешательствам. *Кардиология.* 2017;57(6):52–58. Bagrii A.E., Borota A.V., Khomenko M.V., Tsyba I.N., Efremenko V.A., Shchukina E.V. et al. Clinical case of successful nephrectomy and stenting of the coronary arteries in acute period of myocardial infarction in a patient with kidney cancer. *Kardiologiya.* 2017;57(6):52–58. (In Russ.).
 12. Chang M., Lee C.W., Ahn J.M., Cavalcante R., Sotomi Y., Onuma Y. et al. Comparison of outcome of coronary artery bypass grafting versus drugeluting stent implantation for non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2017;120(3):380–386. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.04.038>.
 13. Collet J.-P., Thiele H., Barbato E., Berry C., Escaned J., Maas A.H.E.M. et al. ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2021;42(14):1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
 14. Lawton J.S., Tamis-Holland J.E., Bangalore S., Bates E.R., Beckie T.M., Bischoff J.M. et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for coronary artery revascularization: executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022;79(2):197–215. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.006>.
 15. Cavalcante R., Sotomi Y., Mancone M., Lee C.W., Ahn J.M., Onuma Y. et al. Impact of the SYNTAX scores I and II in patients with diabetes and multivessel coronary disease: a pooled analysis of patient level data from the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST trials. *Eur. Heart J.* 2017;38(25):1969–1977. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx138>.
 16. Head S.J., Milojevic M., Daemen J., Ahn J.M., Boersma E., Christiansen E.H. et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: A pooled analysis of individual patient data. *Lancet.* 2018;391:939–948. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30423-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30423-9).
 17. Sousa-Uva M., Neumann F.J., Alfonso A.A.F., Banning A.P., Benedetto U. Byrne R.A. et al. ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2019;55(1):4–90. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy289>.
 18. Palmerini T., Genereux P., Caixeta A., Cristea E., Lansky A., Mehran R. et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: Analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57(24):2389–2397. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.032>.
 19. Mehran R., Rao S.V., Bhatt D.L., Gibson C.M., Caixeta A., Eikelboom J. et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011;123(23):2736–2747. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449>.

Информация о вкладе авторов

Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Сукманова Ирина Александровна, д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с курсом ДПО, АГМУ Минздрава России; заведующий кардиологическим отделением для больных с острым коронарным синдромом, АККД, e-mail: vdovinai@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8328-4050>.

Пonomаренко Ирина Владимировна, канд. мед. наук, ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-кардиолог, кардиологическое отделение для больных с острым коронарным синдромом, Алтайский краевой кардиологический диспансер, e-mail: ponomarenko.iv89@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3903-0552>.

Гордеева Дарья Сергеевна, врач-ординатор второго года обучения, кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dinamypohacom@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1001-8779>.

Поступила 13.03.2023;
рецензия получена 16.05.2023;
принята к публикации 03.09.2025.

Information on author contributions

All authors equally participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article. All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

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

Information about the authors

Irina A. Sukmanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery with the FVE Course, Altai State Medical University; Head of the Cardiology Department for Patients with Acute Coronary Syndrome, Altai Regional Cardiology Dispensary, e-mail: vdovinai@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8328-4050>.

Irina V. Ponomarenko, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery with the FVE Course, Altai State Medical University; Cardiologist, Cardiology Department for Patients with Acute Coronary Syndrome, Altai Regional Cardiological Dispensary, e-mail: ponomarenko.iv89@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3903-0552>.

Daria S. Gordeeva, second-year Medical Resident, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery with a FVE Course, Altai State Medical University, e-mail: dinamypohacom@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1001-8779>.

Received 13.03.2023;
review received 16.05.2023;
accepted for publication 03.09.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-194-204>
УДК 616-082:711.438(048.8)

Некоторые организационные технологии оказания медицинской помощи в малочисленных и труднодоступных населенных пунктах

Кобякова О.С.¹, Деев И.А.², Бойков В.А.³, Перфильева Д.Ю.³,
Шибалков И.П.¹, Антипов С.А.⁴, Ладыко Л.А.¹

¹ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации (ЦНИИОИЗ Минздрава России), 127254, Российская Федерация, Москва, ул. Добролюбова, 11

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)), 117513, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

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

⁴ Ассоциация «Институт отдалённого здравоохранения» (Ассоциация «ИноТЗдрав»), 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 23

Аннотация

Одной из ключевых задач развития системы здравоохранения является создание условий для повышения доступности медицинской помощи населению, которая остро ощущается в малочисленных и удаленных населенных пунктах.

Цель настоящего обзора: проанализировать имеющуюся информацию об организационных технологиях, которые используются для повышения доступности медицинской помощи в малочисленных и труднодоступных населенных пунктах. Для анализа использованы оригинальные научные публикации, включенные в международные и отечественные базы данных и отобранные на основе стандарта PRISMA.

Авторы проанализировали пять организационных технологий, достоверно способствующих устранению неравенства в получении медицинских услуг на удаленных территориях, а также улучшающих клинические исходы, несмотря на транспортные барьеры. К ним относятся передвижные медицинские комплексы, экспресс-методы лабораторной диагностики, цифровые технологии, беспилотные летательные аппараты и организационная система медицинской эвакуации.

Анализ мирового опыта применения данных технологий показал:

- использование передвижных медицинских комплексов позволяет повысить охват населения профилактическими мероприятиями и выявляемость заболеваний, что, в свою очередь, снижает интенсивность нагрузки на отделения скорой медицинской помощи;
- применение экспресс-методов лабораторной диагностики способствует ранней диагностике многих серьезных заболеваний и быстрому назначению специфической терапии;
- внедрение телемедицинских технологий показывает хорошие результаты в диагностике, лечении, а также реабилитации пациентов после перенесенных оперативных вмешательств, длительных хронических заболеваний, повышая приверженность пациентов к проводимым мероприятиям;
- интегрирование беспилотных технологий в процессы оказания медицинской помощи позволяет сокращать время на транспортировку медицинских изделий, биологического материала, лекарств, а также продуктов донорской крови;
- оптимизация системы медицинской эвакуации включает рациональное формирование медицинских бригад в зависимости от патологии пациентов и мероприятия по сокращению смертности пациентов во время транспортировки.

Рассмотренные в обзоре организационные технологии продемонстрировали возможности оптимизации затрат в системе здравоохранения за счет раннего выявления заболеваний, сокращения числа медицинских эвакуаций, использования телемедицинских консультаций. При этом выявлены некоторые барьеры в реализации организационных технологий на удаленных территориях: ограниченный доступ к информационно-коммуникационной сети, дефицит кадровых ресурсов, несовершенное нормативное регулирование применения беспилотных технологий в здравоохранении.

— — — — —
 Перфильева Дарья Юрьевна, e-mail: daria.perfileva@mail.ru.

Ключевые слова:	доступность медицинской помощи; малочисленные населенные пункты; труднодоступные населенные пункты; удаленное здравоохранение; организационные технологии.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Для цитирования:	Кобякова О.С., Деев И.А., Бойков В.А., Перфильева Д.Ю., Шибалков И.П., Антипов С.А., Ладыко Л.А. Некоторые организационные технологии оказания медицинской помощи в малочисленных и труднодоступных населенных пунктах (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):194–204. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-194-204

Some organizational technologies for providing medical care in small and hard-to-reach settlements

Kobyakova O.S.¹, Deev I.A.², Boykov V.A.³, Perfileva D.Y.³, Shibalkov I.P.¹, Antipov S.A.⁴, Ladyko L.A.¹

¹ Russian Research Institute of Health (RIH), 11, Dobrolubova str., Moscow, 127254, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

³ Siberian State Medical University (SSMU), 2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634002, Russian Federation

⁴ Association «Institute of Remote Health Care» (Association «Inotzdrav»), 23, Moskovsky Tract, Tomsk, 634002, Russian Federation

Abstract

One of the key tasks of the development of the healthcare system is to create conditions for increasing the availability of medical care to the population, a problem which is most acutely felt in small and hard-to-reach settlements. The purpose of this review is to analyze and summarize the available world data on organizational technologies for the provision of medical care in small and hard-to-reach settlements. During the work, a literature review of scientific original articles included in international and domestic databases was conducted using PRISMA criteria. The main research question was formed as follows: what organizational technologies are used in healthcare to increase the availability of medical care in small and hard-to-reach settlements?

The literature review demonstrates that currently various organizational tools and technologies are used in the world that reliably contribute to eliminating inequalities in the receipt of medical services, as well as improving clinical outcomes, despite transport barriers. At the same time, significant opportunities for modern medical and organizational solutions have been established both in the prevention of diseases and in diagnosis, treatment and rehabilitation. A systematic review revealed the limitations of applied research demonstrating the implementation of comprehensive organizational models with performance evaluation before and after the intervention, which forms a reserve and opportunity for further research in the field.

Keywords:	accessibility of medical care; small settlements; hard-to-reach settlements; remote healthcare; organizational technologies.
Funding:	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
For citation:	Kobyakova O.S., Deev I.A., Boykov V.A., Perfileva D.Y., Shibalkov I.P., Antipov S.A., Ladyko L.A. Some organizational technologies for providing medical care in small and hard-to-reach settlements (literature review). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):194–204. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-194-204

Введение

Сохранение и укрепление здоровья населения составляют приоритет социальной политики Российской Федерации (РФ), обеспечивающий её национальную безопасность. Одной из ключевых задач развития системы здравоохранения является создание условий для повышения доступности медицинской помощи населению, проблема которой наиболее остро ощущается в малочисленных и труднодоступных населенных пунктах. Для

РФ этот вопрос особенно актуален в связи с обширной территорией и низкой населенностью многих районов [1].

К причинам низкой доступности медицинской помощи в малочисленных и труднодоступных населенных пунктах можно отнести несколько основных факторов: сложные природно-климатические условия, недостаточный уровень развития социальной и транспортной инфраструктуры, а также дефицит медицинских кадров. К тому же население, проживающее на удаленных территориях, как

правило, характеризуется более низкими показателями здоровья, что, в свою очередь, определяет потребность в медицинской помощи [2]. Реализуемые в последние десятилетия национальные проекты в сфере здравоохранения, безусловно, привели к положительному результату за счет увеличения сети врачебных амбулаторий и фельдшерско-акушерских пунктов (ФАП), расширения использования передвижных медицинских комплексов, санитарной авиации. Следует отметить внедрение цифровых технологий, в том числе с использованием искусственного интеллекта, и развитие телемедицины как эффективные организационные решения оказания медицинской помощи в удаленных населенных пунктах.

Проблема доступности медицинской помощи имеется во всех странах мира, но в различной степени. Здоровье населения – одно из основополагающих условий успешного социально-экономического развития стран, а задача организаторов здравоохранения – поиск наилучших междисциплинарных решений по преодолению барьеров доступа населения к системе здравоохранения. Модели решения данной проблемы представляются весьма различными.

Цель данного исследования: проанализировать имеющуюся информацию об организационных технологиях, которые используются для повышения доступности медицинской помощи в малочисленных и труднодоступных населенных пунктах.

Методология исследования

В ходе работы был проведен литературный обзор научных публикаций, включенных в международные и отечественные базы данных и отобранных на основе стандарта PRISMA. Исследование состояло из четырех основных этапов:

1. поиск статей в отечественных и зарубежных электронных библиографических базах данных;
2. исключение дубликатов;
3. поиск полнотекстовых версий статей и оценка на предмет соответствия критериям включения/исключения;
4. анализ данных и систематизация.

Стратегия поиска. Методической базой обзора явились открытые источники научных баз PubMed и eLIBRARY.RU по вопросам организации оказания медицинской помощи в малочисленных и труднодоступных населенных пунктах. Глубина поиска публикаций составила 10 лет (с 01.01.2015 по 01.01.2025 гг.). Использовалась комбинация следующих ключевых слов в сочетании с контрольным вокабуляром в базах данных: «удалённое здравоохранение», «доступность медицинской помощи», «сельская местность», «арктическая зона», «труднодоступные регионы», «отдаленные районы», «arctic medicine», «rural and remote areas», «access to health care in remote areas», «remote healthcare», «hard to reach regions», «sparsely populated areas». Центральный исследовательский вопрос был сформулирован следующим образом: какие организационные технологии используются в здравоохранении для повышения доступности медицинской помощи в малочисленных и труднодоступных населенных пунктах?

Критерии включения. Для включения публикации в обзор должны были быть соблюдены следующие условия: статья должна быть оригинальным сообщением; статья представлена на английском или русском языках; статья должна содержать информацию об опыте исполь-

зования организационной технологии для оказания медицинской помощи, преимуществах ее применения и/или возникающих проблемах.

Критерии исключения: отсутствует полный текст статьи; тезисы конференций и письма редактору; научные диссертации; неопубликованные/неиндексированные исследования; обзорные статьи.

Сбор данных. С целью отбора статей для обзора аннотация каждой из них была обозначена индивидуальным номером и отправлена двум независимым экспертам разных регионов для оценки на предмет соответствия критериям исследования.

Итоговые показатели. В результате поиска найдено 7 317 публикаций. По результатам анализа названий и аннотаций исключено 7133 статей вместе с дубликатами. Оставшиеся 184 публикации являлись полнотекстовыми, из них 134 удалены с учетом высокой систематической ошибки. Определение риска систематической ошибки производилось путем экспертной оценки основных методологических характеристик каждого из исследований на основании следующих критериев: точная формулировка исследовательского вопроса; наличие обоснованных научных методов проведенного исследования и конкретных результатов; наличие в публикации выводов исследования, основанных на статистических данных. Отобрано 50 публикаций для последующего описания данных (рис. 1).

Основные организационные технологии оказания медицинской помощи в малочисленных и труднодоступных населенных пунктах

Обзор литературы показывает, что малочисленные и труднодоступные населенные пункты характеризуются значительной гетерогенностью обслуживаемых групп населения от жителей удаленных и сельских поселений до общин коренных народов. Основными факторами, снижающими доступность медицинского обслуживания на таких территориях, являются «удаленность» и «труднодоступность». Данные понятия нередко упоминаются в нормативных правовых актах, а также научно-практической среде. Однако, на сегодняшний день отсутствуют регламентированные определения данных понятий, четко характеризующие параметры транспортной доступности, например, время доезда до территории различными видами транспорта или единицы расстояния. В контексте организации здравоохранения, ряд авторов приходят к выводу, что понятие «удаленность» имеет прямую связь со временем достижения объектов медицинской инфраструктуры, а термин «труднодоступность» ассоциирован в большой степени с климато-географическими и информационно-коммуникационными барьерами. Оба понятия указывают на ограниченный доступ населения к медицинским услугам, что требует разработки мер, направленных на решение данной проблемы [1, 2].

Анализируя современные подходы к организации медицинской помощи в удаленных и труднодоступных населенных пунктах, можно выделить несколько технологий, способствующих устранению неравенства в получении медицинских услуг:

- использование передвижных (мобильных) медицинских комплексов;
- внедрение экспресс-методов лабораторной диагностики по месту оказания медицинской помощи;
- применение цифровых, в том числе телемедицинских, технологий;

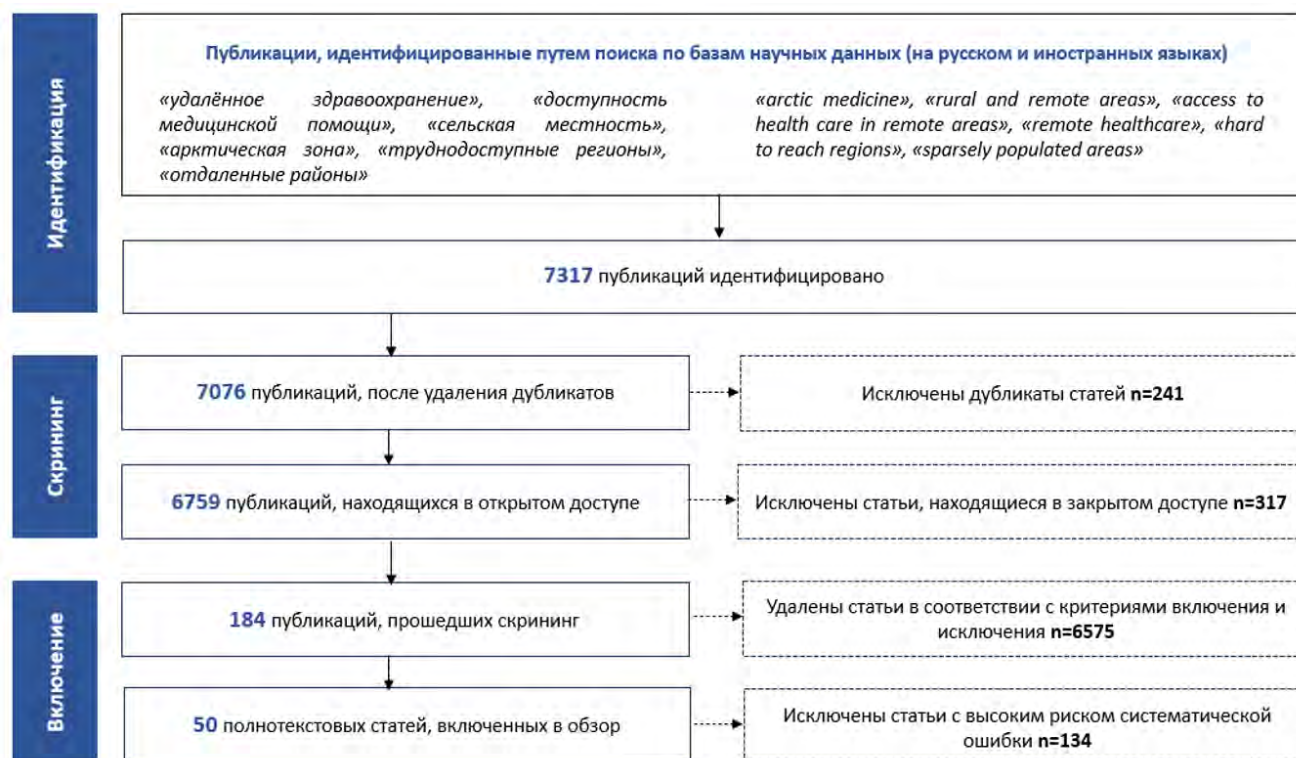


Рис.1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

- расширение использования беспилотных летательных аппаратов;
- возможности систем медицинской эвакуации.

Использование передвижных (мобильных) медицинских комплексов

Передвижные (мобильные) медицинские комплексы (ПМК) приобретают особое значение для отдаленных регионов страны, так как на сегодняшний день позволяют обеспечивать как профилактические, так и лечебно-диагностические мероприятия. В РФ ПМК являются медицинскими изделиями и проходят процедуру обязательной государственной регистрации в соответствии с нормативными требованиями. В 2020–2024 гг. ПМК в РФ осуществлено более 614 тыс. выездов, осмотрено 18,7 млн человек, что вносит существенный вклад в повышение доступности¹. В целом, мировой опыт демонстрирует высокую частоту использования ПМК для проведения диагностических исследований, оказания первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи.

Передвижные медицинские комплексы для диагностических исследований

Наиболее используемыми диагностическими ПМК в настоящее время являются флюорографические и маммографические установки, которые позволяют значительно повысить выявляемость инфекционных и неинфекционных заболеваний. Так, в Мьянме в условиях ПМК в 2017 г. организовано обследование пациентов, у которых во время первичного медицинского осмотра были выяв-

лены симптомы, подозрительные на туберкулез. В 25,3% случаях заболевание в последующем подтвердилось, в связи с чем была начата противомикробная терапия, успешная в 93% случаях [3].

Применение ПМК для скрининговых исследований способствует ранней диагностике онкологических заболеваний. По результатам пилотного проекта P.A. Crosbie и соавт., направленного на выявление рака легких в коренных общинах Манчестера, заболевание обнаружено у 3% жителей, прошедших обследование. При этом 80% случаев рака легкого были выявлены на ранней стадии [4].

Во Франции применение маммографического ПМК в 3 раза повышало шанс прохождения профилактического обследования местными жителями по сравнению с диагностикой в условиях медицинской организации (МО) (ОШ 2,9; 95% ДИ, 2,7–3). Сообщалось, что частота выявления рака молочной железы с помощью ПМК у местного населения составляет 1,5 на 1000 скрининговых маммограмм (95% ДИ, 0,9–2,5). При этом в 81,9% случаев заболевание выявляется на ранних стадиях [5].

Передвижные медицинские комплексы для оказания первичной медико-санитарной помощи

ПМК позволяют увеличить охват населения профилактическими медицинскими осмотрами, а также повысить доступность консультативно-диагностической помощи. Следует отметить высокий уровень удовлетворенности пациентов медицинскими услугами, полученными в ПМК. Так, по результатам исследования M. Balharith и соавт. проведенного в Саудовской Аравии, 98,3% пациентов

¹ Итоговая коллегия 2024 и планы на 2025: Ключевая задача системы здравоохранения — сохранить жизни и здоровье граждан, Москва, апрель 2025. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2025/05/16/25211-itogovaya-kollegiya-2024-i-plany-na-2025-klyuchevaya-zadacha-sistemy-zdravoohraneniya-sohranit-zhizni-i-zdorovie-grazhdan> (29.09.2025)

выражали положительное отношение к ПМК и сообщали об отсутствии необходимости преодолевать большие расстояния для проведения осмотра в условиях МО [6]. А. Coaston и соавт. в Южной Калифорнии выявили, что значимым фактором в посещении ПМК является наличие у местных жителей хронического неинфекционного заболевания. Пациентам с гипертонической болезнью в 1,6 раза чаще требовалась медицинская помощь в условиях ПМК, пациентам с сахарным диабетом – в 1,2 раза чаще, с ожирением – в 1,3 раза чаще по сравнению с пациентами без этих заболеваний [7].

В Италии в 2020 г. описан опыт развертывания поликлиники в железнодорожном вагоне. Работа ПМК продемонстрировала высокую приверженность местных жителей к прохождению профилактического осмотра (99,4% от общего числа жителей населенного пункта). По итогам работы у 27,8% пациентов впервые была выявлена гипертоническая болезнь, в 5% случаях повышенный уровень глюкозы и в 37,5% гиперхолестеринемия, 0,7% пациентам потребовалась неотложная медицинская помощь ввиду гипертонического или гипергликемического криза [8].

Передвижные медицинские комплексы для оказания специализированной медицинской помощи

ПМК способны повысить доступность специализированной медицинской помощи. На базе «Самарской областной клинической офтальмологической больницы имени Т.И. Ерошевского» функционирует отделение мобильной офтальмологической помощи. Оно оснащено ПМК с оборудованием, позволяющим проводить оперативные вмешательства непосредственно по месту работы врачебной бригады. Дополнительно организуются выезды мобильной оптометрической службы для проведения скрининга жителей на глаукому. Выездная форма работы за 3 года продемонстрировала снижение доли пациентов, впервые посещающих врача-офтальмолога в 2,4 раза (с 20,5% до 8,4%, $p < 0,05$), а также повышение удовлетворенности пациентов офтальмологической помощью в 1,5 раза (с 57,8% до 86,0%, $p < 0,05$) [9].

В Великобритании с помощью ПМК на базе автофургона было организовано оказание медицинской помощи местному населению по профилю «колопроктология», что значительно позволило сократить время ожидания консультации с 10,5 до 5,9 недель ($p < 0,0001$). Сообщается о положительной обратной связи от пациентов, воспользовавшихся услугами ПМК. Так, 98% жителей были удовлетворены медицинской помощью, 92% сообщили, что готовы снова воспользоваться услугами ПМК, а 96% пациентов порекомендовали бы такой формат получения медицинской помощи другим пациентам [10].

Вопрос оказания стоматологической помощи населению отдаленных территорий стоит особенно остро и ПМК позволяют его частично решить. В РФ описано функционирование мобильного стоматологического кабинета на базе автобуса ПА3-4234, работу которого обеспечивает пять специалистов – врач-стоматолог-терапевт, врач-стоматолог-хирург, врач-стоматолог детский, медицинская сестра с функцией рентгенолаборанта и водитель. Сообщается, что ежегодно ПМК осуществляет до 14 выездов. В структуре обращений по поводу заболеваний полости рта превалирует взрослое население – 56,2%. Дети составляют 43,8%, обращения чаще связаны с необходимостью профилактического осмотра [11].

Внедрение экспресс-методов лабораторной диагностики по месту оказания медицинской помощи

В настоящее время достижения лабораторной медицины, как в РФ, так и за рубежом, позволяют проводить диагностику различных заболеваний и состояний в короткие сроки непосредственно по месту обращения пациента. Анализ литературных источников демонстрирует, что применительно к малочисленным и труднодоступным населенным пунктам экспресс-методы лабораторной диагностики могут эффективно использоваться для выявления факторов риска развития неинфекционных заболеваний, диагностики инфекционных болезней, а также выявления экстренных и неотложных состояний.

Экспресс-методы лабораторной диагностики, используемые при профилактических медицинских осмотрах

В РФ тест-полоски используются для реализации программы диспансеризации – проводится измерение глюкозы, общего холестерина и триглицеридов в крови. Отечественное исследование продемонстрировало высокую ценность первичного скрининга скрытой крови в диагностике колоректального рака среди жителей отдаленных территорий: удельный вес лиц с выявленным гемоглобином в кале достигал 10%. В этой группе преобладали пациенты в возрасте старше 60 лет независимо от пола [12].

В РФ при проведении профилактических осмотров проведен скрининг на выявление факторов риска хронической болезни почек (ХБП) с последующим определением альбуминурии, выявленной у 49% пациентов. Исследователи пришли к выводу, что анкетирование и экспресс-тест на альбуминурию позволяют эффективно выявлять лиц с высоким риском развития ХБП с целью дальнейшего наблюдения [13]. В Республике Узбекистан тест-полоски в сочетании с ультразвуковым исследованием были применены для скрининга заболеваний мочевыводящих путей в шести сельских районах. По итогам исследования инфекция мочевыводящих путей была выявлена у 11% пациентов, а 7% обследованных имели признаки мочекаменной болезни [14].

В Дании для увеличения охвата первичным скринингом рака шейки матки предложена программа самостоятельного забора женщинами образца на вирус папилломы человека (ВПЧ). В исследовании приняли участие женщины в возрасте от 30 до 64 лет, которые по почте получали информационный буклет и набор для самостоятельного взятия образцов. Из 905 самостоятельно взятых образцов только 0,3% были непригодны к исследованию, в 13,0% случаях пробы были положительными на ВПЧ (95% ДИ: 10,7–15,4%). Доля женщин с положительным результатом на ВПЧ снижалась с возрастом с 15,7% в группе 30–39 лет до 10,7% в группе 50–64 лет [15].

Экспресс-методы лабораторной диагностики для скрининга инфекционных заболеваний

Скрининговые тесты повышают выявляемость инфекционной патологии среди населения даже при отсутствии клинических проявлений, что позволяет обеспечивать раннее назначение специфической терапии, а также предупредить дальнейшую передачу заболевания. Сообщается и об экономической целесообразности проведения лабораторных исследований. По оценкам китайских ученых, тотальный скрининг на гепатит В мог бы пре-

дотворить 3,46 млн смертей, связанных с заболеваниями печени. Если не расширять скрининг населения на гепатит В, то только 19% популяции будет обследовано на данную инфекцию к концу жизни [16]. Скрининговое обследование жителей отдаленных районов Тайваня установило распространенность анти-HCV среди местного населения на уровне 14,2%, а среди них средний уровень вирусемии HCV достигал 55,1%. По результатам исследования 96,1% пациентов после лечения достигли успешной элиминации вируса [17].

На эндемичной по шистосомозу территории в Гане для ранней диагностики заболевания применен микроскоп, встроенный в мобильный телефон. Диагностика *S. haematobium* по сравнению с золотым стандартом проведена с чувствительностью 90,9% и специфичностью 91,1% [18]. В другом африканском исследовании показаны возможности микрофлюидных технологий в диагностике малярии, продемонстрировавших 98% чувствительность и 97% специфичность. Предварительный диагноз устанавливался пациенту в течение 50 мин [19].

Экспресс-методы диагностики неотложных состояний

В удаленных медицинских пунктах экспресс-тесты могут также использоваться с целью принятия немедленного клинического решения о тактике лечения или необходимости медицинской эвакуации. Например, в Эфиопии определение С-реактивного белка при оказании первичной медико-санитарной помощи позволило надежно установить высокий риск наличия бактериальной инфекции и, как следствие, уменьшить назначение антибиотиков пациентам с респираторными симптомами с 87,8% до 5,5% [20]. В Таиланде и Мьянме тест-полоски для исследования мочи в сочетании со световой микроскопией также были применены для определения необходимости антибиотикотерапии при инфекциях мочевыводящих путей (ИМП). Совмещение двух методов исследований позволило улучшить диагностику ИМП и повысить рациональность назначения антибиотиков в 90,9% случаях [21].

Помимо этого, показана роль экспресс-методов в предотвращении экстренных медицинских эвакуаций с удаленных районов. Так, на территории северной Австралии, где была внедрена экспресс-диагностика специфических показателей (креатинина, электролитов, сердечных маркеров), было предотвращено 60 медицинских эвакуаций по поводу ОКС, ХБП и диарейного синдрома из 200. Экономическая эффективность оценивалась в 21,75 млн австралийских долл. в год [22].

Применение цифровых технологий

Цифровые, в том числе телемедицинские, технологии становятся эффективным инструментом в повышении доступности медицинской помощи в отдаленных и труднодоступных населенных пунктах. В настоящее время цифровые технологии успешно применяются в здравоохранении для мониторинга и диагностики заболеваний, оказания различных видов медицинской помощи, а также в реализации программ медицинской реабилитации.

Опыт применения цифровых технологий в диагностике и лечении заболеваний

В РФ реализован проект по дистанционной диагностике болезней кровообращения с помощью регистрации

электрокардиограмм методом дисперсионного картирования в сельской местности (ДК ЭКГ). По итогам проекта в 5% исследований присутствовали признаки нарушений сердечной деятельности, требующие госпитализации и углубленного обследования [23]. В отечественном исследовании 2020 года за счет использования телемедицины в ФАП удалось на 20% повысить охват населения отдаленных районов программой диспансеризации, а также сократить число выездов скорой медицинской помощи в сельские населенные пункты на 13,5% [24].

Y.J. Zhou и соавт. в Китае внедрили телемедицинское ультразвуковое исследование (УЗИ), проводимое в сельских общинах Китая врачами общей практики под контролем удаленного эксперта, что позволило 75% пациентам получить услугу по месту жительства без посещения медицинских центров [25]. Сообщалось, что 85,5% пациентов были полностью удовлетворены полученной услугой, а 90,4% были готовы пройти дистанционное УЗИ в будущем.

В Китае 12-летняя реализация телемедицинской программы в отдаленных сельских больницах привела к изменению диагноза у 39,8% пациентов, находящихся на стационарном лечении. Сообщалось, что телемедицинские консультации скорректировали лечение у 55,0% пациентов, сэкономили 2,3 млн долл. США (при условии самостоятельного посещения МО пациентами) или 3,7 млн долл. США (при условии выезда медицинской бригады в больницы округа) [26].

Стратегия лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ) с применением телемедицины демонстрировала улучшение результатов лечения пациентов в сельских районах. Например, в Южной Америке был применен протокол лечения пациентов с подозрением на ИМ, включающий дистанционную электрокардиографию (ЭКГ) и телемедицинскую консультацию врача-кардиолога. За 4 года наблюдалось увеличение случаев ИМ, сопровождающихся выполнением первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и тромболизиса по месту оказания медицинской помощи с 65,5% до 75,2% ($p < 0,05$). Также отмечалось статистически значимое снижение смертности от ИМ с 8,5% до 4,3% ($p < 0,01$) [27].

В последнее время возрастает роль телемедицины в послеоперационном наблюдении пациентов, что связано с хорошими клиническими результатами. Исследование, проведенное в США, продемонстрировало, что наблюдение с использованием телемедицинских технологий не увеличивает частоту повторных госпитализаций, связанных с послеоперационными осложнениями (17% против 12%, $p = 0,36$). Также отмечалось, что частота осложнений у пациентов, находящихся под дистанционным наблюдением, сопоставима с пациентами, которые наблюдались очно (6% против 8%, $p = 0,31$) [28].

Опыт реализации программ медицинской реабилитации с применением цифровых технологий

В РФ описан опыт применения дистанционно-контролируемой реабилитации пациентов с церебральной патологией и нарушением двигательных функций на платформе «Степс Реабил». Через 3 мес. после прохождения телемедицинской реабилитации у пациентов наблюдалось достоверное улучшение показателей по основным неврологическим шкалам: баланс Берга, индекс мобильности Ривермид и ходьбы Хаузера, тест Френчай [29].

Исследование, проведенное в США, выявило, что

телереабилитация превосходит по своей результативности программы, реализуемые в амбулаторных и стационарных условиях, а также демонстрирует повышение приверженности к мероприятиям среди пациентов с 49% до 87% [30]. В Норвегии К.М. Lundgren и соавт. в 2023 г. продемонстрировали приверженность пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) программам телереабилитации на уровне 81%, при этом 96% пациентов сообщили, что чувствовали себя в безопасности во время дистанционных занятий и не переживали за ухудшение состояния, связанных с ХСН [31].

В Нигерии F. Fatoye и соавт. оценили экономические затраты на реализацию программ телереабилитации для пациентов с неспецифической хронической болью в пояснице. Средняя оценка стоимости программы с использованием телемедицины составляла 61,7 долл. США, в то время как в форме очных занятий 106 долл. США на пациента [32]. В подобном исследовании, проведенном в Бразилии, изучалась эффективность программ телереабилитации у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Стоимость услуги телереабилитации на одного пациента в течение 12-недельного периода составляла 59,31 долл. США, что существенно ниже в сравнении с очной реабилитационной программой (135,05 долл. США) [33].

Расширение использования беспилотных летательных аппаратов

В эпоху активного внедрения цифровых технологий, позволяющих успешно преодолевать географические барьеры, отдельного внимания заслуживают беспилотные летательные аппараты (БПЛА). Исследования демонстрируют, что эксплуатационные расходы на содержание БПЛА, включая техническое обслуживание, могут быть ниже по сравнению с традиционными методами транспортировки, что выражается в оптимизации затрат и позволяет успешно интегрировать беспилотные технологии в процессы оказания медицинской помощи.

Опыт применения БПЛА для транспортировки медицинских изделий

В Швеции эксперимент по доставке БПЛА дефибрилляторов при внебольничной остановке сердца на расстояние 3,1 км продемонстрировал успешность в 92% случаях. При этом БПЛА осуществлял доставку медицинского изделия за 01:52 мин. быстрее, чем машина СМП ($p < 0,05$) [34]. В Канаде во время пандемии COVID-19 представлен опыт транспортировки БПЛА средств индивидуальной защиты (СИЗ) и экспресс-тестов на SARS-CoV-2 в район общин коренных народов. Общая дальность полета составляла 7 км, средняя скорость полета – 10 км/ч, а время полета – 42 мин. Исследователи установили, что дрон с грузоподъемностью до 45 кг может успешно транспортировать набор СИЗ – перчатки ($n = 200$), халаты ($n = 20$), защитные щитки для лица ($n = 5$) и медицинские маски ($n = 100$) [35].

Опыт применения БПЛА для транспортировки лекарственных препаратов и вакцин

Haidari L. A. и соавт. установили возможность использования БПЛА для транспортировки вакцины в провинции Газа (Мозамбик). Исследование продемонстрировало успешность доставки беспилотниками до 1,5 л вакцин на расстояние до 75 км. Экономия средств на транспортировку оценивалась в 0,08 долл. США на одну введенную

дозу вакцины по сравнению с традиционным наземным способом доставки [36].

Michelle Sing Yee Hii и соавт. в Великобритании осуществили транспортировку флаконов инсулина (Actrapid 3,5 мг/мл) на борту БПЛА, оценив качество сохранения препарата с использованием методов фармакопейного анализа. После транспортировки все образцы прошли тест на мутность, в ходе которого не было обнаружено видимых агрегатов. Ни температура, ни вибрация не оказывали влияние на качество препарата [37]. В подобном проекте, реализованном в Лондоне, оценивалось качество сохранения моноклональных антител (бевацизумаб, трастузумаб и ритуксимаб) при транспортировке БПЛА. После приземления беспилотника, преодолевшего расстояние в 10,9 км, не было выявлено статистической разницы в агрегации и фрагментации моноклональных антител в сравнении с контрольными образцами, что подтвердило качество препаратов [38].

Опыт применения БПЛА для транспортировки биологического материала

Исследование, проведенное в Малайзии, установило высокое качество сохранения биологического материала при транспортировке БПЛА. В этом исследовании беспилотники летели со средней скоростью 42,9 км/ч на расстояние 8,15 км. Было выявлено, что пенополистирол является лучшим материалом для поддержания стабильной внутренней температуры БПЛА, при этом не было выявлено достоверных различий в гематологических и биохимических показателях образцов крови, измеряемых до и после полета [39].

Имеется опыт транспортировки беспилотниками мокроты с целью проведения исследований на туберкулез. Биологический материал транспортировался БПЛА и параллельно наземным транспортом. Исследование установило отсутствие статистической значимости в качестве биологического материала, транспортируемого различными видами транспорта. Также сообщалось, что время роста и количество колоний микроорганизмов на средах статистически не различались в опытной и контрольной группе [40].

Опыт применения БПЛА для транспортировки донорской крови

Описан опыт транспортировки донорской крови БПЛА в 20 районных больниц Руанды. За 2 года беспилотники реализовали 12 733 заказов, из которых 43% были экстренными. Среднее время доставки крови составляло 49,6 мин, при этом доставка наземным транспортом занимала у водителя в среднем 120 мин. Исследователи отмечали, что применение БПЛА позволяло не формировать больших запасов крови, что предотвращало быстрое истечение срока годности ее компонентов. За 12 мес. количество просроченных препаратов крови сократилось на 67% [41].

В Канаде в ходе пилотного исследования проводилась оценка длительности транспортировки донорской крови БПЛА в сравнении с наземным транспортом. Вес самого тяжелого груза составлял 6,4 кг, БПЛА осуществлял транспортировку компонентов крови на расстояние 9,8 км со скоростью 36 км/ч. Среднее время транспортировки БПЛА было значительно меньше в сравнении с наземной доставкой (17:06 ± 00 : 04 мин против 28:54 ± 01 : 12 мин, $p < 0,0001$). В этом же исследовании оценивалось ка-

чество сохранения температурного режима препаратов крови в контейнере БПЛА. Максимальное отклонение температуры для тромбоцитарных компонентов крови составляло 0,3%, для эритроцитарной массы – 5%, что оставалось в пределах приемлемых диапазонов, сохраняя качество продуктов крови [42].

Возможности системы медицинской эвакуации

Важная роль в организации оказания экстренной медицинской помощи в малочисленных и труднодоступных населенных пунктах принадлежит медицинской эвакуации. Следует отметить, что на территориях с особыми климато-географическими условиями санитарная авиация порой становится единственным возможным вариантом транспортировки пациентов, однако осуществимость мероприятия во многом зависит от погодных условий. Медицинская эвакуация, особенно воздушным транспортом, требует значительных финансовых затрат, специального оборудования и подготовленного медицинского персонала, что подчеркивает необходимость применения рационального подхода к вызову медицинских бригад и сокращению необоснованных эвакуаций. Анализ литературных источников показал, что в области медицинской эвакуации актуальны снижение смертности пациентов, транспортируемых с отдаленных территорий, а также принципы формирования медицинских бригад.

Подходы к снижению смертности пациентов при медицинской эвакуации

Прямая доставка в МО третьего уровня санитарной авиацией существенно повышает шансы на выживание пациентов с тяжелыми травмами из отдаленной местности. В Австралии проведен ретроспективный анализ 1 374 случаев медицинских эвакуаций воздушным транспортом с территорий, располагающихся от специализированной МО на расстоянии от 50 до 250 км. В данном исследовании риск смерти у пациентов с тяжелыми травмами после доставки в районную больницу был на 51% выше, чем у пациентов, которые перенесли прямую транспортировку в больницу третьего уровня ($p \leq 0,001$) [43].

В Англии О. Beaumont и соавт. проанализировали смертность взрослых пациентов с нетяжелыми травмами, доставленных в МО вертолетом и наземным транспортом. Исследование продемонстрировало 15%-ное снижение шансов смерти (ОШ = 0,846; 95% ДИ 0,684–1,046) в пользу авиации, однако различия не были статистически достоверными [44]. Y. Enomoto и соавт. в Японии также установили, что транспортировка вертолетом не связана со снижением смертности детей с нетяжелыми травмами (ОШ = 0,82; 95% ДИ 0,42–1,58). Авторы отмечали, что при нежизнеугрожающих состояниях, значительное снижение расходов может быть достигнуто путем рационального выбора вида медицинского транспорта с учетом предельных сроков оказания медицинской помощи [45].

В РФ проведено исследование по оценке результатов хирургического лечения пациентов с церебральными аневризмами. В исследование было включено 145 пациентов с разрывом церебральных аневризм в остром периоде кровоизлияния, транспортируемых с территорий на расстояние до 1 330 км. В ходе наблюдения было выявлено, что система медицинской эвакуации на значительное расстояние не ухудшала течение заболевания и результаты хирургического лечения. Послеоперационная летальность не имела статистически значимых различий

между группами пациентов, транспортированных внутри города и доставленных с района – 7,7% против 7,4% соответственно ($p = 1,000$) [46].

В исследовании, проведенном в Германии, изучались возможности доставки специализированной бригады в отдаленный район для выполнения нейроинтервенционных процедур. Сравнивались 100 тромбэктомий, выполненных на месте в мобильном инсультном центре, и 128 вмешательств, выполненных после транспортировки пациентов в специализированный инсультный центр. Не было выявлено статистических различий между двумя группами с точки зрения клинических исходов (95,0% против 94,5%, $p = 0,60$) и развития осложнений (3% против 1,6%, $p = 0,47$) [47].

Подходы к формированию медицинских бригад, участвующих в эвакуации.

В Нидерандах показано преимущество отправки врачебных бригад для оказания медицинской помощи детям с политравмой по сравнению с бригадой фельдшеров. Трехлетнее исследование продемонстрировало, что на 100 выездов бригад, укомплектованных врачами, дополнительно было спасено 5,33 жизни детей ($p < 0,05$) [48]. S.E. Seaton и соавт. в Великобритании предприняли попытку установить, может ли врач-стажер заменить опытного врача в медицинской бригаде для эвакуации детей в условиях нехватки кадровых ресурсов. В исследование было включено 10987 экстренных транспортировок детей в возрасте до 16 лет, которые выполнялись врачом-стажером, либо опытным врачом. Исследователи пришли к выводу, что результаты эвакуации в двух сравниваемых группах достоверно не различались ($p > 0,05$) [49].

Различия в составе эвакуационной бригады для оказания медицинской помощи пациентам с тяжелой черепно-мозговой травмой оценили в Финляндии. Восстановление неврологического дефицита чаще встречалось у пациентов, находившихся под наблюдением врача в сравнении с фельдшером (42% против 28%, $p = 0,022$). По прибытии в МО у пациентов, доставленных врачебной бригадой, реже наблюдались состояния, связанные с гипоксией ($p = 0,024$). Однако достоверных различий в выживаемости пациентов в течение шестимесячного периода времени установлено не было (53% против 43%, $p = 0,066$) [50].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день в мировой практике применяются различные организационные инструменты и технологии, достоверно способствующие устранению неравенства в получении медицинских услуг, а также улучшению клинических исходов, несмотря на транспортные барьеры. Авторами были рассмотрены пять технологий, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки, что требует комплексного подхода применения с учетом условий конкретной территории.

Использование ПМК значительно расширяет возможности получения как первичной медико-санитарной, так и специализированной медицинской помощи. Однако требуется системный подход к планированию выездных форм работы на регулярной основе с учетом потребности населения. Перспективным является внедрение современных цифровых технологий в процессы оказания медицинской помощи с помощью ПМК, а также расширение профильности выездных бригад. Экспресс-те-

сты в месте оказания медицинской помощи формируют возможности для диагностики различных заболеваний и состояний даже в условиях географической изоляции. Преимуществом является простота выполнения исследований, высокая чувствительность и специфичность. Вероятно, в будущем будет значительно увеличен перечень производимых тест-систем, а также расширено применение микрофлюидных технологий в лабораторной диагностике.

Проблемой остается обеспечение необходимой инфраструктуры на отдаленных территориях – доступ к высокоскоростному интернету, мобильным сетям и устройствам. Цифровая трансформация создала условия для интеграции беспилотных технологий транспортировки в процессы оказания медицинской помощи. При этом ежегодно расширяется область применения БПЛА – от транспортировки медицинских изделий до продуктов донорской крови и лекарственных препаратов. Однако, требуется дальнейшая проработка вопросов в области нормативного регулирования, кадрового обеспечения и правил эксплуатации БПЛА в сфере здравоохранения.

Обзор также выявил ограниченность прикладных научных исследований, демонстрирующих внедрение комплексных организационных моделей с оценкой результативности до и после вмешательства, что формирует возможности для дальнейших научных исследований в данной области.

Литература / References

1. Поликарпов А.В. К вопросу о территориальном планировании в здравоохранении. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2024;2:758–772. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2024-2-758-772>.
Polikarpov A.V. To the issue of territorial planning in health care. *Current problems of health care and medical statistics*. 2024;2:758–772. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2024-2-758-772>.
2. Калининская А.А., Баянова Н.А., Кизеев М.В., Бальзамова Л.А. Оценка предотвратимых потерь здоровья сельского населения. *Менеджер здравоохранения*. 2022;3:30–36. <https://doi.org/10.21045/1811-0185-2022-3-30-36>.
Kalininskaya A.A., Bayanova N.A., Kizeev M.V., Balzamova L.A. Assessment of preventable health losses in the rural population. *Manager Zdravoohraneniya*. 2022;3:30–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.21045/1811-0185-2022-3-30-36>.
3. Myint O., Saw S., Isaakidis P., Khogali M., Reid A., Hoa N.B. et al. Active case-finding for tuberculosis by mobile teams in Myanmar: yield and treatment outcomes. *Infectious diseases of poverty*. 2017;6:1–8. <https://doi.org/10.1186/s40249-017-0291-5>.
4. Crosbie P.A., Balata H., Evison M., Atack M., Bayliss-Brideaux V., Colligan D. et al. Implementing lung cancer screening: baseline results from a community-based 'Lung Health Check' pilot in deprived areas of Manchester. *Thorax*. 2019;74(4):405–409. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211377>.
5. Spak D.A., Foxhall L., Rieber A., Hess K., Helvie M., Whitman G.J. Retrospective review of a mobile mammography screening program in an underserved population within a large metropolitan area. *Acad. Radiol.* 2022;29:173–179. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.07.012>.
6. Balharith M., Alghalyini B., Al-Mansour K., Tantawy M.H., Alonezi M.A., Almasud A. et al. Physical accessibility, availability, financial affordability, and acceptability of mobile health clinics in remote areas of Saudi Arabia. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2023;12(9):1947–1956. <https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc.567.23>.
7. Coaston A., Lee S.J., Johnson J.K., Weiss S., Hoffmann T., Stephens C. Factors associated with mobile medical clinic use: a retrospective cohort study. *International Journal for Equity in Health*. 2023;22(1):195. <https://doi.org/10.1186/s12939-023-02004-3>.
8. Bertonecello C., Cocchio S., Fonzo M., Bennici S.E., Russo F., Putoto G. The potential of mobile health clinics in chronic disease prevention and health promotion in universal healthcare systems. An on-field experiment. *International journal for equity in health*. 2020;19:1–9. <https://doi.org/10.1186/s12939-020-01174-8>.
9. Никифорова Е.Б., Карлова Е.В., Зеленюк Е.В. Роль мобильной оптометрической бригады в проведении скрининга населения на глаукому и в оценке удовлетворенности офтальмологической помощью в отдаленных районах Самарской области. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016;11(1 (61)):74–78.
Nikiforova E.B., Karlova E.V., Zelenyuk E.V. The role of mobile optometric team in the screening of glaucoma and the evaluation of satisfaction of ophthalmological help of the population in remote areas of the Samara region. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2016;11(1 (61)):74–78. (In Russ.).
10. Naguib N., Lewis M., Iredale R., Pugh R., Haray P.N. An innovative solution to raise public awareness using a mobile colorectal clinic-the 'bowel bus'. *International Journal of Surgery*. 2017;39:188–191. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.01.107>.
11. Дюмеев Р.М., Тухватуллина Д.Н., Азнагулов А.А., Салыхова Г.А. Опыт работы передвижного стоматологического модуля АУЗ Республиканская стоматологическая поликлиника. *Исторические вехи развития стоматологической службы Республики Башкортостан*. 2019;101:1–104.
Dyumeev R.M., Tukhvatullina D.N., Aznagulov A.A., Salyakhova G.A. Experience of the mobile dental module of the Republican Dental Clinic. *Historical milestones in the development of dental services in the Republic of Bashkortostan*. 2019;101:1–104. (In Russ.).
12. Хасанова М.А., Чанышева Г.Г. Анализ результатов по калу на скрытую кровь при диспансеризации населения в районах Республики Татарстан за 2018–2019 гг. *Поволжский онкологический вестник*. 2022;13(2):35–48.
Khasanova M.A., Chanysheva G.G. Fob results of prophylactic medical examination in municipal districts of the Republic of Tatarstan in 2018–2019. *Oncology bulletin of the Volga region*. 2022;13(2):35–48. (In Russ.).
13. Орлова Г.М., Ромазина Н.Ю., Фонарев Н.К. Альбуминурия у лиц с факторами риска хронической болезни почек в возрастном аспекте. *Забайкальский медицинский вестник*. 2024;4:42–48. https://doi.org/10.52485/19986173_2023_4_42.
Orlova G.M., Romazina N.Yu., Fonarev N.K. Albuminuria in people of different ages with risk factors for chronic kidney disease. *Transbaikalian Medical Herald*. 2024;4:42–48. (In Russ.). https://doi.org/10.52485/19986173_2023_4_42.
14. Рахимов М.К. Ранняя диагностика заболеваний мочевыводящих путей среди сельского населения Хорезмской области Республики Узбекистан. *Медицинские новости*. 2016;6(261):60–61.
Rakhimov M.K. Early diagnosis of urologic diseases among the rural population of Khorezm region of Uzbekistan. *Medical news*. 2016;6(261):60–61. (In Russ.).
15. Tranberg M., Bech B.H., Blaakær J., Jensen J.S., Svanholm H., Andersen B. Preventing cervical cancer using HPV self-sampling: direct mailing of test-kits increases screening participation more than timely opt-in procedures—a randomized controlled trial. *BMC cancer*. 2018;18:1–11. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4165-4>.
16. Su S., Wong W.C., Zou Z., Cheng D.D., Ong J.J., Chan P. et al. Cost-effectiveness of universal screening for chronic hepatitis B virus infection in China: an economic evaluation. *The Lancet Global Health*. 2022;10(2):e278–e287.
17. Lo C.C., Lei W.Y., Huang Y.C., Hwang J.J., Lo C.Y., Lin C.H. et al. Micro-elimination of hepatitis C virus infection in the rural and remote areas of Taiwan—A multi-center collaborative care model. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2023;56(4):680–687. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2023.01.014>.
18. Armstrong M., Harris A.R., D'Ambrosio M.V., Coulibaly J.T., Essien-Baidoo S., Ephraim R.K. et al. Point-of-care sample preparation and automated quantitative detection of *Schistosoma haematobium* using mobile phone microscopy. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2022;106(5):1442. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-1071>.
19. Reboud J., Xu G., Garrett A., Adriko M., Yang Z., Tukaheba E.M. et al. Based microfluidics for DNA diagnostics of malaria in low resource underserved rural communities. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019;116(11):4834–4842. https://doi.org/10.5525/gla_researchdata.722.
20. Yebyo H., Medhanyie A.A., Spigt M., Hopstaken, R. C-reactive protein point-of-care testing and antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in rural primary health centres of North Ethiopia: a cross-sectional study. *NPJ primary care respiratory medicine*. 2016;26(1):1–5. <https://doi.org/10.1038/npjpcrm.2015.76>.
21. Chalmers L., Cross J., Chu C.S., Phyo A.P., Trip M., Ling C. et al. The role of point-of-care tests in antibiotic stewardship for urinary tract infections in a resource-limited setting on the Thailand–Myanmar border. *Tropical*

- Medicine & International Health*. 2015;20(10):1281–1289. <https://doi.org/10.1111/tmi.12541>.
22. Spaeth B.A., Kaambwa B., Shephard M.D., Omond R. Economic evaluation of point-of-care testing in the remote primary health care setting of Australia's Northern Territory. *ClinicoEconomics and outcomes research*. 2018;10:269–277. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S160291>.
23. Шкарин В.В., Берсенева Е.А., Кураков Д.А., Покатилов А.Б., Савостина Е.А. Единая территориальная система скрининга болезней системы кровообращения у сельского населения с использованием телемедицинских технологий Волгоградской области. *Менеджер здравоохранения*. 2018;5:50–57.
24. Shkarin V.V., Berseneva E.A., Kurakov D.A., Pokatilov A.B., Savostina E.A. The Volgograd region uniform territorial system of the blood circulatory system diseases screening at country people with use of telemedicine technologies. *Manager Zdravooohranenia*. 2018;5:50–57. (In Russ.).
24. Леванов В.М., Переслегина И.А., Безрукова В.К., Жидков И.М. Опыт применения телемедицинских технологий на фельдшерско-акушерских пунктах сельского района с низкой плотностью населения. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2020;6(1):26–35. <https://doi.org/10.24412/1561-7785-2024-1-166-177>.
25. Levano V.M., Pereslegina I.A., Bezrukova V.K., Zhidkov I.M. Experience in using telemedicine technologies at paramedic and midwifery stations in rural areas with low population density. *Journal of Telemedicine and E-Health*. 2020;6(1):26–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/1561-7785-2024-1-166-177>.
25. Zhou Y.J., Guo L.H., Bo X.W., Sun L.P., Zhang Y.F., Chai H.H. et al. Tele-mentored handheld ultrasound system for general practitioners: A prospective, descriptive study in remote and rural communities. *Diagnostics*. 2023;13(18):2932. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13182932>.
26. Wang T.T., Li J.M., Zhu C.R., Hong Z., An D.M., Yang H.Y. et al. Assessment of utilization and cost-effectiveness of telemedicine program in western regions of China: a 12-year study of 249 hospitals across 112 cities. *Telemedicine and e-Health*. 2016;22(11):909–920. <https://doi.org/10.1089/tmj.2015.0213>.
27. Mehta S., Aboushi H., Campos C., Botelho R., Fernandez F., Rodriguez D. et al. Impact of a telemedicine-guided, population-based, STEMI network on reperfusion strategy, efficiency, and outcomes: Impact of telemedicine on STEMI management. *AsiaIntervention*. 2021;7(1):18. <https://doi.org/10.4244/AIJ-D-18-00047>.
28. Broman K.K., Roumie C.L., Stewart M.K., Castellanos J.A., Tarpley J.L., Dittus R.S. et al. Implementation of a telephone postoperative clinic in an integrated health system. *Journal of the American College of Surgeons*. 2016;223(4):644–651. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.07.010>.
29. Ястребцева И.П., Даминов В.Д., Дерябкина Л.Ю., Вялкова С.В., Макшанцева К.В. Дистанционная реабилитация пациентов с нарушением двигательных функций при церебральной патологии. *Вестник восстановительной медицины*. 2021;20(1):45–50. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-1-45-50>.
29. Yastrebtseva I.P., Daminov V.D., Deryabkina L.Yu., Vyalkova S.V., Makshantseva K.V. Remote Rehabilitation of Patients with Impaired Motor Functions in Cerebral Pathology. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2021;20(1):45–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-1-45-50>.
30. Piotrowicz E., Zieliński T., Bodalski R., Rywik T., Dobraszkiewicz-Wasilewska B., Sobieszkańska-Malek M. et al. Home-based telemonitored Nordic walking training is well accepted, safe, effective and has high adherence among heart failure patients, including those with cardiovascular implantable electronic devices: a randomised controlled study. *European journal of preventive cardiology*. 2015;22(11):1368–1377. <https://doi.org/10.1177/2047487314551537>.
31. Lundgren K.M., Langlo K.A.R., Salvesen O., Zanaboni P., Cittanti E., Mo R. et al. Feasibility of telerehabilitation for heart failure patients inaccessible for outpatient rehabilitation. *ESC heart failure*. 2023;10(4):2406–2417. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14405>.
32. Fatoye F., Gebrye T., Fatoye C., Mbada C.E., Olaoye M.I., Odole A.C. et al. The clinical and cost-effectiveness of telerehabilitation for people with nonspecific chronic low back pain: randomized controlled trial. *JMIR mHealth and uHealth*. 2020;8(6):e15375. <https://doi.org/10.2196/15375>.
33. De Lima A.P., Pereira D.G., Nascimento I.O., Martins T.H., Oliveira A.C., Nogueira T.S. Cardiac telerehabilitation in a middle-income country: analysis of adherence, effectiveness and cost through a randomized clinical trial. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2022;58(4):598. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.22.07340-3>.
34. Schierbeck S., Hollenberg J., Nord A., Svensson L., Nordberg P., Ringh M. Automated external defibrillators delivered by drones to patients with suspected out-of-hospital cardiac arrest. *European heart journal*. 2022;43(15):1478–1487. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab498>.
35. Kirkpatrick A.W., McKee J.L., Moeini S., Conly J.M., Ma I.W., Baylis B. et al. Pioneering remotely piloted aerial systems (drone) delivery of a remotely telemonitored ultrasound capability for self diagnosis and assessment of vulnerable populations—the sky is the limit. *Journal of Digital Imaging*. 2021;34(4):841–845. <https://doi.org/10.1007/s10278-021-00475-w>.
36. Haidari L.A., Brown S.T., Ferguson M., Bancroft E., Spiker M., Wilcox A. et al. The economic and operational value of using drones to transport vaccines. *Vaccine*. 2016;34(34):4062–4067. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.06.022>.
37. Hii M.S.Y., Courtney P., Royall P.G. An evaluation of the delivery of medicines using drones. *Drones*. 2019;3(3):52. <https://doi.org/10.3390/drones3030052>.
38. Zhu W., Oakey A., Royall P.G., Waters T.P., Cherrett T., Theobald K. et al. Investigating the influence of drone flight on the stability of cancer medicines. *PLoS One*. 2023;18(1):e0278873. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278873>.
39. Zailani M.A.H., Raja Sabudin R.Z.A., Ismail A., Abd Rahman R., Mohd Saiboon I., Sabri S.I. et al. Influence of drone carriage material on maintenance of storage temperature and quality of blood samples during transportation in an equatorial climate. *PLoS One*. 2022;17(9):e0269866. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269866>.
40. Malamule D., Moreira S., Madeira C., Lutucuta C., Ailstock G., Maxim L. et al. Quality analysis of tuberculosis specimens transported by drones versus ground transportation. *Drones*. 2022;6(7):155. <https://doi.org/10.3390/drones6070155>.
41. Nisingizwe M.P., Ndishimye P., Swaibu K., Nshimiimana L., Karam P., Dushimiimana V. et al. Effect of unmanned aerial vehicle (drone) delivery on blood product delivery time and wastage in Rwanda: a retrospective, cross-sectional study and time series analysis. *The Lancet Global Health*. 2022;10(4):564–569. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00048-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00048-1).
42. Homier V., Brouard D., Nolan M., Roy M.A., Pelletier P., McDonald M. Drone versus ground delivery of simulated blood products to an urban trauma center: The Montreal Medi-Drone pilot study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2021;90(3):515–521. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002961>.
43. Ford D., Mills B., Ciccone N., Beatty S. Does direct helicopter retrieval improve survival of severely injured trauma patients from rural Western Australia? *Air Med. J.* 2020;39(3):183–188. <https://doi.org/10.1016/j.amj.2020.01.005>.
44. Beaumont O., Lecky F., Bouamra O., Kumar D.S., Coats T., Lockett D. et al. Helicopter and ground emergency medical services transportation to hospital after major trauma in England: a comparative cohort study. *Trauma surgery & acute care open*. 2020;5(1).
45. Enomoto Y., Tsuchiya A., Tsutsumi Y., Ishigami K., Osone J., Togo M. et al. Association between physician-staffed helicopter versus ground emergency medical services and mortality for pediatric trauma patients: A retrospective nationwide cohort study. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237192. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237192>.
46. Воробьев Э.А., Дашьян В.Г., Саввина Н.В., Макиевский М.Ю., Чугунова С.А., Яхонтов И.С. и др. Результаты хирургического лечения пациентов с церебральными аневризмами в остром периоде кровоизлияния, транспортированных на значительное расстояние. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021;10(2):276–284. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-2-276-284>.
46. Vorobyov E.A., Dashyan V.G., Savvina N.V., Makievskij M.Y., Chugunova S.A., Yakhontov I.S. et al. Results of surgical treatment of patients with cerebral aneurysms in the acute period of hemorrhage transported over a considerable distance. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2021;10(2):276–284. (In Russ.). <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-2-276-284>.
47. Kettner A., Schlachetzki F., Boeckh-Behrens T., Zimmer C., Wunderlich S., Kraus F. et al. Feasibility, safety, and technical success of the flying intervention team in acute ischemic stroke. *Clinical Neuroradiology*. 2023;33:393–404. <https://doi.org/10.1007/s00062-022-01220-8>.
48. Moors X.R., Van Lieshout E.M., Verhofstad M.H., Stolker R.J., Den Hartog D. A physician-based helicopter emergency medical services was associated with an additional 2.5 lives saved per 100 dispatches of severely injured pediatric patients. *Air Med. J.* 2019;38(4):289–293. <https://doi.org/10.1016/j.amj.2019.04.003>.
49. Seaton S.E., Draper E.S., Pagel C., Rajah F., Wray J., Ramnarayan P.

The effect of care provided by paediatric critical care transport teams on mortality of children transported to paediatric intensive care units in England and Wales: a retrospective cohort study. *BMC pediatrics*. 2021;21(1):217. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02689-x>.

50. Pakkanen T., Kämäräinen A., Huhtala H., Silfvast T., Nurmi J., Virkkunen I. et al. Physician-staffed helicopter emergency medical

service has a beneficial impact on the incidence of prehospital hypoxia and secured airways on patients with severe traumatic brain injury. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2017;25:94. <https://doi.org/10.1186/s13049-017-0438-1>.

Информация о вкладе авторов

Кобякова О.С. – разработка концепции и дизайна публикации, окончательное утверждение рукописи для публикации; Деев И.А. – разработка концепции и дизайна публикации, проверка критически важного интеллектуального содержания; Бойков В.А. – разработка концепции, поиск литературы, анализ и интерпретация данных; Перфильева Д.Ю. – поиск литературы, анализ и интерпретация данных, оформление и отправка рукописи; Шибалков И.П. – анализ и интерпретация данных, подготовка и написание текста статьи; Антипов С.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания, оформление рукописи; Ладыко Л.А. – анализ и интерпретация данных, подготовка и написание текста статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Кобякова Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, профессор, директор ЦНИИОИЗ Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: kobyakovaos@mednet.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0098-1403>.

Деев Иван Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры управления, экономики здравоохранения и медицинского страхования, ФДПО, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: ivandeyev@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4449-4810>.

Бойков Вадим Андреевич, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой организации здравоохранения и общественного здоровья, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: boykov85@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7532-7102>.

Перфильева Дарья Юрьевна, ассистент, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья, СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: daria.perfileva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1168-7405>.

Шибалков Иван Петрович, канд. экон. наук, советник директора, ЦНИИОИЗ Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: shibalkov.ivan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4255-6846>.

Антипов Сергей Анатольевич, д-р мед. наук, президент Ассоциации «Интотдрав», Томск, Россия, e-mail: sergey.antipov@remhc.org; <https://orcid.org/0009-0003-2444-9857>.

Ладыко Людмила Алексеевна, аспирант, ЦНИИОИЗ Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: l.a.ladyko@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-8346-9720>.

Поступила 09.07.2025;
рецензия получена 18.08.2025;
принята к публикации 27.08.2025.

Information on author contributions

Kobyakova O.S. – study concept and design, final approval of the manuscript for publication; Deev I.A. – study concept and design, verification of critical intellectual content; Boykov V.A. – concepts of literature search, data analysis and interpretation; Perfilieva D.Yu. – literature search, data analysis and interpretation, manuscript design and submission; Shibalkov I.P. – data analysis and interpretation, text preparation and writing; Antipov S.A. – checking critical intellectual content, manuscript editing; Ladyko L.A. – data analysis and interpretation, text preparation and writing.

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

Information about the authors

Olga S. Kobyakova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Research Institute of Health, Moscow, Russia, e-mail: kobyakovaos@mednet.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0098-1403>.

Ivan A. Deev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Management, Economics of Healthcare and Medical Insurance Department, School of Continuing Medical Education, Pirogov Medical University, Moscow, Russia, e-mail: ivandeyev@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4449-4810>.

Vadim A. Boykov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Health Organization and Public Health, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia, e-mail: boykov85@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7532-7102>.

Daria Y. Perfilieva, Assistant Professor, Health Organization and Public Health Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia, e-mail: daria.perfileva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1168-7405>.

Ivan P. Shibalkov, Cand. Sci. (Econ.), Advisor to the Director, Department of Scientific Bases of Healthcare Organization, Russian Research Institute of Health, Moscow, Russia, e-mail: shibalkov.ivan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4255-6846>.

Sergey A. Antipov, Dr. Sci. (Med.), President, Association «Intotdrav», Tomsk, Russia, e-mail: sergey.antipov@remhc.org; <https://orcid.org/0009-0003-2444-9857>.

Lyudmila A. Ladyko, Graduate Student, Department of Scientific Bases of Healthcare Organization, Russian Research Institute of Health, Moscow, Russia, e-mail: l.a.ladyko@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-8346-9720>.

Received 09.07.2025;
review received 18.08.2025;
accepted for publication 27.08.2025.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-205-211>
УДК 616-082.6:614.212(571.63)

Организационные и экономические преимущества внедрения догоспитальной предлучевой топометрической подготовки в деятельность Приморского краевого онкологического диспансера

Петухова Ю.Ю.^{1, 2}, Стегний К.В.^{1, 2}, Статинов П.В.¹

¹ ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» (ГБУЗ «ПКОД»), 690105, Российская Федерация, Владивосток, ул. Русская, 59

² Дальневосточный федеральный университет, 690922, Российская Федерация, Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10

Аннотация

Введение. Прогрессивный рост числа пациентов с онкологическими заболеваниями диктует необходимость повышения качества оказываемой им специализированной медицинской помощи. Лучевая терапия в течение нескольких десятилетий является одним из наиболее значимых и стремительно развивающихся методов лечения злокачественных новообразований. Оборудование, технологии, а также организация проведения радиотерапии в профильных медицинских учреждениях постоянно совершенствуются. Тем не менее, с начала 2024 г. в отделениях радиотерапии ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» сложилась критическая ситуация, связанная с длительным ожиданием госпитализации пациентов, направленных на лучевую терапию в круглосуточный стационар. Анализ превышения сроков госпитализации на лучевую терапию обосновывает необходимость оптимизации существующей системы организации предлучевой подготовки.

Цель: показать организационную и клинико-экономическую эффективность внедрения догоспитальной предлучевой топометрической подготовки в деятельность онкологического диспансера.

Материал и методы. В исследовании использованы статистические данные и нормативные акты, регламентирующие оказание медицинской помощи по профилю «онкология», применен метод клинико-экономического исследования «влияние на бюджет», общенаучные методы систематизации и сравнения.

Результаты. Представлено научное обоснование клинико-экономической эффективности организации предлучевой топометрической подготовки на догоспитальном этапе. Показана возможность проведения не менее 220 дополнительных госпитализаций в год для оказания высокоэффективной медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями без дополнительных финансовых затрат на увеличение коечного фонда. Рассчитан финансовый эквивалент достигнутых преимуществ, составивший более 3 млн 280 тыс. руб. в год.

Заключение. Внедрение догоспитальной предлучевой подготовки значительно повышает качество оказания специализированной медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями, является клинически эффективным и экономически обоснованным. Наиболее ценным аспектом данного усовершенствования является отсутствие необходимости увеличения финансовых вложений в деятельность медицинской организации. Дополнительные преимущества получены за счет изменения очередности процессов топометрии и оформления карты стационарного больного для категории пациентов, не прошедших предлучевую подготовку на догоспитальном этапе.

Ключевые слова:	предлучевая подготовка; лучевая терапия; топометрия; разметка; ожидание госпитализации; качество медицинской помощи; догоспитальный этап; экономическая эффективность.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Для цитирования:	Петухова Ю.Ю., Стегний К.В., Статинов П.В. Организационные и экономические преимущества внедрения догоспитальной предлучевой топометрической подготовки в деятельность Приморского краевого онкологического диспансера. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):205–211. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-205-211

Organizational and economic advantages of implementing pre-hospital pre-radiation topometric training in the activities of the Primorsky Regional Oncology Dispensary

Petukhova Yu.Yu.^{1, 2}, Stegny K.V.^{1, 2}, Statinov P.V.¹

¹ The State Budgetary Healthcare Institution Primorsky Regional Oncological Dispensary, 59, Russkaya str., Vladivostok, 690105, Russian Federation

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Far Eastern Federal University", 10, Ajax settlement, Russian island, Vladivostok, 690922, Russian Federation

Abstract

Introduction. Due to the increasing number of cancer patients, it is necessary to improve the quality of specialized medical care that is offered to them. Radiation therapy has been one of the most significant and rapidly developing methods of treating malignant neoplasms for several decades. The equipment, technologies, and organization of radiation therapy in specialized medical institutions are constantly being improved. However, since the beginning of 2024, there has been a critical situation in the radiation therapy departments of the Primorsky Regional Cancer Center, which is caused by the long waiting lists for patients who are referred for radiation therapy in a 24-hour hospital. An analysis of the delay in hospitalization for radiation therapy has identified the need to optimize the existing system for organizing pre-radiation preparation.

Aim: To study the organizational and clinical-economic effectiveness of implementing of pre-hospital pre-radiation topometric training in the activities of an oncological dispensary.

Material and Methods. The study used statistical data and regulations governing the provision of medical care in the field of "oncology", applied the method of clinical and economic research "Impact on the budget", general scientific methods – systematization and comparison.

Results. The scientific substantiation of the clinical and economic efficiency of the organization of pre-radiation topometric training at the pre-hospital stage is presented. The possibility of carrying out at least 220 additional hospitalizations per year to provide highly effective medical care to patients with oncological diseases without additional financial costs for increasing the bed capacity has been proven. The financial equivalent of the achieved benefits has been calculated, amounting to more than 3 million 280 thousand rubles per year.

Conclusion. The introduction of pre-hospital pre-radiation training significantly improves the quality of specialized medical care for patients with cancer, is clinically effective and economically justified. The most valuable aspect of the organizational improvement being studied is the absence of the need to increase financial investments in the activities of a medical organization. The benefits obtained can be further increased by changing the order of topometry processes and inpatient patient card design for the category of patients who have not completed pre-radiation training at the pre-hospital stage.

Keywords:	pre-radiation preparation; radiation therapy; topometry; marking; waiting for hospitalization; quality of medical care; pre-hospital stage; economic efficiency.
Funding:	the work was carried out without the use of grants or financial support from public, non-profit and commercial organizations.
For citation:	Petukhova Yu.Yu., Stegny K.V., Statinov P.V. Organizational and economic advantages of implementing pre-hospital pre-radiation topometric training in the activities of the Primorsky Regional Oncology Dispensary. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):205–211. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-205-211

Введение

В 2024 г. в Приморском крае впервые выявлено 7 776 новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО), что на 625 случаев больше, чем в 2023 г. К окончанию 2024 г. на диспансерный учет поставлено уже 49 294 пациента. В структуре впервые выявленных ЗНО безотносительно гендерной принадлежности на первом месте рак кожи (1 268 случаев – 13,9%), на втором – рак молочной железы (1 154 случая – 12,6%), на третьем – рак трахеи, бронхов, легких (922 случая – 10,1%), на четвертом

– рак толстой кишки (739 случаев – 8,1%), на пятом – рак предстательной железы (727 случаев – 8%) [1].

Одним из наиболее значимых и стремительно развивающихся методов лечения злокачественных опухолей является лучевая терапия. Радиотерапевтическое отделение в ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» (ГБУЗ «ПКОД») открыто в 1984 г. после строительства специально оборудованного корпуса на четыре каньона для проведения дистанционной лучевой терапии. Также в нем оборудована радиологическая операционная для проведения внутритканевой лучевой терапии.

Первоначально отделение насчитывало 100 коек и предназначалось для лучевой терапии опухолей кожи, молочной железы, легких, пищеварительной системы, костной ткани, лимфом и других нозологических форм ЗНО. Лечение проводилось на новых для того времени гамма-терапевтических установках «Рокус-М», «Агат-Р» и близкофокусном рентгентерапевтическом аппарате «РУМ». Расчеты выполнялись врачами-радиотерапевтами с участием одного медицинского физика.

Со временем отделение переоснащалось более современными радиотерапевтическими аппаратами, расчеты медицинских физиков стали проверяться на рентгеновских симуляторах. Более сложные системы предлучевой подготовки пациентов, позволяющие проводить выполнение точных расчетов и обеспечивать наиболее локальное воздействие на опухолевый субстрат, оказались невозможны без расширения штата медицинских физиков и введения в штат топометриста. Поэтому было создано самостоятельное структурное подразделение – отдел медико-физического сопровождения лучевой терапии (ОМФСлт). Его руководитель являлся одновременно начальником отдела радиационной безопасности.

В настоящее время в ГБУЗ «ПКОД» функционируют 2 радиотерапевтических отделения на 120 коек круглосуточного и дневного стационаров в совокупности. Тяжелое оборудование, используемое в работе радиотерапевтических отделений, представлено четырьмя медицинскими линейными ускорителями: 2 – «Varian Halcyon» [2–5], 2 – «TrueBeam» [6; 7]; гамматерапевтическим аппаратом для брахитерапии «Sajinova» [8]; аппаратом близкофокусной рентгенотерапии «Терад» [9]; системой гипертермической «Celsius TCS». Предлучевая топометрическая разметка осуществляется на компьютерном томографе «Discovery RT». Также в процесс планирования лучевой терапии вовлекаются позитронно-эмиссионный томограф «Siemens», оснащенный необходимым для разметки оборудованием, и магнитно-резонансный томограф «Philips».

В ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» еженедельно проводится мониторинг показателей основных направлений деятельности медицинской организации, в том числе длительности ожидания госпитализации для проведения специализированной противоопухолевой терапии. Согласно действующей «Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи» и актуальному «Порядку оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях», сроки ожидания специализированной медицинской помощи не должны превышать 7 дней. С начала 2024 г. в отделениях радиотерапии ГБУЗ «ПКОД» сложилась критическая ситуация, связанная с длительным ожиданием госпитализации пациентов, направленных на лучевую терапию в круглосуточный стационар. К марту 2024 г. срок ожидания госпитализации в радиотерапевтические отделения № 1 и № 2 достиг 30 календарных дней.

Анализ причин превышения сроков госпитализации на лучевую терапию показал, что его основными причинами являлись недостаток коечного фонда отделений радиотерапии и несовершенство системы организации предлучевой подготовки. После поступления на госпита-

лизацию пациент в течение нескольких суток находился в «режиме ожидания», предлучевой койко-день в среднем составлял 4 дня, часто достигая 5–6 дней. Это время уходило на разметку, оконтуривание, расчет и согласование плана лечения, «отстрел» плана на аппарате. При существовавшем годовом обороте пациентов, получавших ЛТ на линейных ускорителях в круглосуточных радиотерапевтических стационарах, порядка 1 500 человек, свыше 6 000 койко-дней проходило в пассивном ожидании.

В соответствии со стандартами лечения, продолжительность лучевой терапии в круглосуточных стационарах радиотерапевтических отделений составляет в среднем 27 дней. Таким образом, при подготовке пациентов к лучевой терапии ГБУЗ «ПКОД» терял не менее 220 полноценных госпитализаций в год.

Активный поиск решения обострившейся проблемы был также продиктован недостаточным охватом профильных пациентов лучевыми методами воздействия. По оценке ВОЗ, доля онкологических больных, нуждающихся в лучевой терапии в течение всего периода протекания онкологического заболевания, приближается к 50% [10]. Согласно рекомендациям отечественных экспертов радиотерапевтического профиля, доля пациентов с онкологическими заболеваниями, направляемых на лучевую терапию, должна составлять не менее 35%. В 2023 г., несмотря на полную загруженность радиотерапевтических отделений, лучевая терапия в ГБУЗ «ПКОД» проведена 2 224 пациентам, что составило 31,1% от впервые диагностированных ЗНО. Анализируя данные показатели, наши возможности и отбор пациентов на лучевую терапию, мы увидели, что для определенной категории паллиативных состояний, подлежащих радиотерапии как альтернативному способу лечения, выбор вынужденно делается в пользу лекарственных методов.

Диспансер не располагает возможностью увеличения коечного фонда отделений радиотерапии или размещения пациентов в условиях пансионата. Для решения этой проблемы руководитель ОМФСлт предложил проводить подготовку к лучевой терапии еще до поступления пациентов в стационар, что позволило начать их лечение сразу после госпитализации. После внедрения данного организационного усовершенствования мы оценивали его клинические эффекты и полученные экономические преимущества.

Цель: показать организационную и клинико-экономическую эффективность внедрения догоспитальной предлучевой топометрической подготовки в деятельность онкологического диспансера.

Материал и методы

Настоящее исследование основано на ретроспективном изучении данных, полученных при использовании информационных ресурсов ГБУЗ «ПКОД»: базы cancer-регистра и отдела программного обеспечения. Сравниваемые временные периоды – 2023 и 2024 гг., т.е. до и после внедрения предлучевой топометрии на догоспитальном этапе. Клинико-экономические расчеты выполнены, в соответствии с требованиями ГОСТ Р 57525-2017¹. С целью доказательства экономической эффективности внедрения предлучевой топометрии на догоспитальном этапе мы применили метод клинико-

¹ ГОСТ Р 57525-2017. Клинико-экономические исследования. Общие требования. <http://protect.gost.ru/v.aspx?control=7&id=218031> (19.06.2025).

экономического исследования «влияние медицинской технологии на бюджет» (budget impact analysis – BIA) по формуле:

$$BIA = Cost1 - Cost2;$$

где Cost1 – страховое возмещение случаев проведения лучевой терапии на линейных ускорителях в круглосуточных радиотерапевтических стационарах ГБУЗ «ПКОД» за 2024 г.;

Cost2 – страховое возмещение случаев проведения лучевой терапии на линейных ускорителях в круглосуточных радиотерапевтических стационарах ГБУЗ «ПКОД» за 2023 г.

Для избежания влияния на рассчитываемый клинко-экономический показатель изменившейся стоимости тарифов в 2024 г. по сравнению с 2023 г. при расчете усредненной стоимости страхового возмещения за оказание медицинской помощи по профилю «радиотерапия» использованы финансовые эквиваленты, соответствующие Территориальному тарифному соглашению, разработанному ГУ ТФОМС Приморского края в 2024 г.

Изменения в качестве оказания медицинской помощи по профилю «радиотерапия» оценивались на основании изучения статистических данных по следующим критериям: сроки ожидания госпитализации, средняя длительность предлучевого койко-дня, частота применения уточняющих методов инструментальной диагностики в процессе подготовки к лучевой терапии, достижение показателя целевого охвата пациентов с ЗНО лучевыми методами лечения, количество обращений пациентов, связанных с субъективным восприятием.

Результаты

Для реализации обозначенной задачи проведен ряд организационных мероприятий. В составе ОМФСЛт создана группа, осуществляющая предварительную топометрическую разметку (рис. 1) и координирующая работу с поступающими пациентами. В состав группы включены администратор и две медицинские сестры.

В обязанности администратора топометрической группы входит:

- 1) отбор пациентов и взаимодействие с ними для предварительной подготовки;
- 2) контроль над прохождением всех этапов подготовки, организация коммуникаций между участниками процесса (врачи, медицинские физики и т.д.);
- 3) анализ и предоставление объективной информации врачам и медицинским физикам о прохождении предлучевой топометрии для оперативного реагирования на возникающие проблемы.

В обязанности медицинских сестер топометрической группы входит:

- 1) самостоятельное проведение предварительных этапов топометрической разметки;
- 2) изготовление устройств и приспособлений для иммобилизации, рассчитанных на один случай оказания медицинской помощи, не требующее углубленных и специфических знаний;
- 3) подготовка многоразовых иммобилизирующих устройств и приспособлений для длительного использования;
- 4) привлечение при необходимости врачей-радиотерапевтов и/или медицинских физиков при разметке на стереотаксис, при изготовлении сложных болюсов, в случаях нестандартной укладки пациентов;

5) консультирование и инструктаж пациентов по необходимой подготовке к разметке, правилам ухода за нанесенными метками;

6) формирование индивидуальных укладочных карт пациентов с внесением всех параметров, необходимых для точности укладки пациентов во время проведения лечебных манипуляций на линейных ускорителях для достижения полной синхронизации с параметрами разметки.

В сроки, составляющие 3–4 мес. после пика длительности ожидания госпитализации в радиотерапевтические отделения, зафиксированного в марте 2024 г., нам удалось привести число дней до госпитализации к надлежащему – не превышающему 7 рабочих дней после вынесения соответствующего решения (рис. 2). Данный временной интервал по сути является минимальным периодом для получения пациентом результатов анализов, необходимых для госпитализации.

По данным реестров счетов регионального ГУ ТФОМС, в 2024 г. на линейных ускорителях в круглосуточных стационарах радиотерапевтических отделений ГБУЗ «ПКОД» пролечено 1 736 пациентов. Лучевую терапию без увеличения сроков госпитализации на предварительную топометрическую разметку удалось выполнить 1 546 пациентам (89%). Предлучевую подготовку на догоспитальном этапе прошли 1 126 человека, что, из расчета сокращения длительности госпитализации по сравнению с прежней в среднем на 4 койко-дня для каждого пациента, позволило сэкономить 4 504 койко-дня в год. 420 пациентам топометрическая разметка проведена в день поступления в стационар. Это сократило длительность госпитализации в среднем на 3 дня, экономя 1 260 койко-дней в год. Общая экономия составила $4\,504 + 1\,260 = 5\,764$ койко-дней.

По нашим расчетам, с учетом средней длительности курса ЛТ в 27 дней, это обеспечило возможность провести дополнительно не менее 213 случаев оказания специализированной медицинской помощи по профилю «радиотерапия» в 2024 г. В соответствии с Территориальным тарифным соглашением ГУ ТФОМС по оплате медицинской помощи (медицинских услуг) в системе ОМС на территории Приморского края на 2024 год, усредненная стоимость страхового возмещения случая ЛТ на линейном ускорителе в условиях радиотерапевтического круглосуточного стационара составила 148 442 руб. Таким образом, полученное для диспансера в 2024 г. преимущество в финансовом эквиваленте выражается в сумме: $213 \times 148\,442 = 31\,618\,146$ руб. в год.

С целью проверки правильности расчетов мы сопоставили их результат с показателем, полученным посредством применения метода клинко-экономического исследования «влияние медицинской технологии на бюджет». По данным реестров счетов ГУ ТФОМС, в 2023 г. на линейных ускорителях в круглосуточных стационарах радиотерапевтических отделений ГБУЗ «ПКОД» пролечено 1 515 пациентов. В соответствии с усредненным тарифом оплаты, страховое возмещение за случаи оказания медицинской помощи на линейных ускорителях в круглосуточных радиотерапевтических стационарах ГБУЗ «ПКОД» составило $1\,515 \times 148\,442 = 224\,889\,630$ рублей. В 2024 г. – $1\,736 \times 148\,442 = 257\,695\,312$ рубля. Показатель «влияния медицинской технологии на бюджет» составил $257\,695\,312 - 224\,889\,630 = 32\,805\,682$ рубля.

Разница между показателем «влияния медицинской



Рис. 1. Рабочие локации сотрудников группы топометрической разметки
Fig. 1. Work locations of employees of the topometric marking group

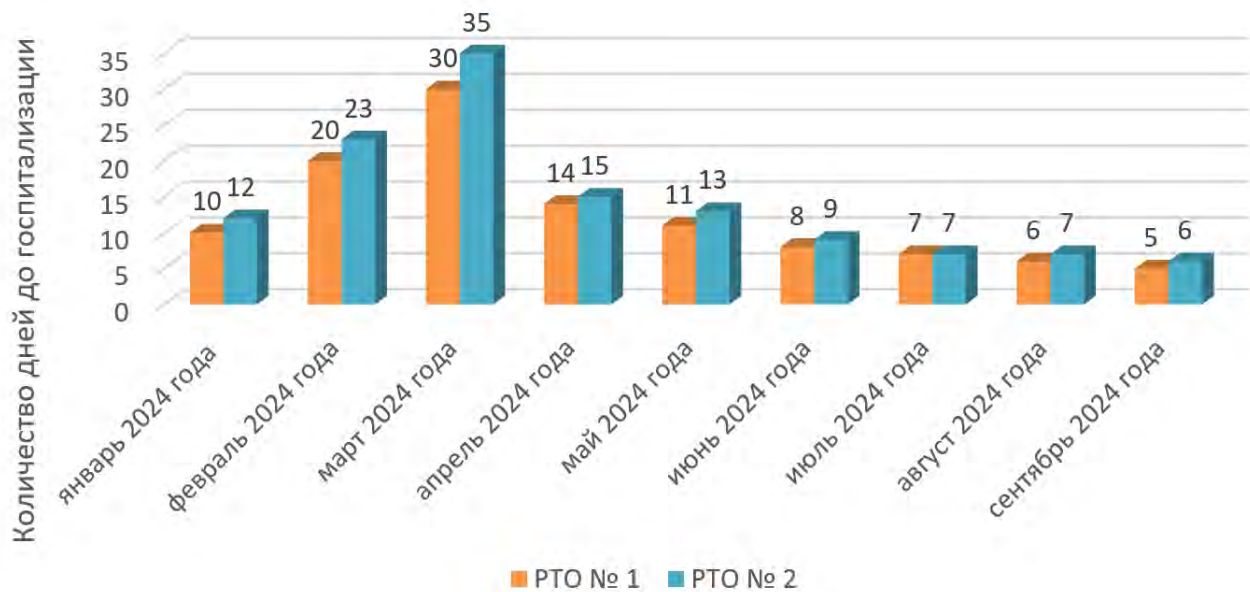


Рис. 2. Средняя длительность ожидания госпитализации в радиотерапевтические отделения № 1 и № 2 ГБУЗ «ПКОД» в январе–сентябре 2024 г.
Fig 2. Average waiting time for hospitalization in radiotherapy departments No. 1 and No. 2 of the Primorsky Regional Oncology Center, January-September 2024

технологии на бюджет» и вычисленным нами предварительно финансовым преимуществом составила: $32\ 805\ 682 - 31\ 618\ 146 = 1\ 187\ 536$ рублей. Причиной данной погрешности является то, что в результате организационного усовершенствования реально в 2024 г. было проведено на 8 дополнительных госпитализаций больше, чем рассчитано при предварительном анализе полученных преимуществ.

Обсуждение

Таким образом, нами получено обоснование того, что организационное усовершенствование рабочих процессов, обеспечивающих подготовку пациентов к проведению лучевой терапии, явилось качественно новой технологией, оказавшей значимое влияние на экономию финансовых ресурсов ГБУЗ «ПКОД» и позволившей оказывать специализированную медицинскую помощь дополнительному контингенту пациентов.

Кроме получения экономических преимуществ и введения в соответствие сроков до начала специализированного лечения, внедрение предварительной разметки до госпитализации продемонстрировало ряд дополнительных эффектов.

Во-первых, повысилось качество подготовки пациентов для проведения лечебных процедур. Это связано с необходимостью выполнения уточняющих инструментальных исследований (ПЭТ, ОФЭКТ, МРТ, КТ) в сложных случаях для более подробной визуализации мишени [11–15]. В прежних условиях, при нахождении пациентов в стационаре подобные исследования приводили к дополнительному затягиванию лечебного процесса, что затрудняло решение о целесообразности их применения. В случае предварительной разметки все необходимые исследования можно провести без ущерба для сроков специализированной терапии пациентов в стационаре. Данные, представленные в многочисленных научных публикациях сообществ онкологов и радиотерапевтов, свидетельствуют о прямой зависимости между качеством проводимого до радиотерапии планирования и последующими отдаленными результатами терапии [16–20]. В данном аспекте внедрение догоспитальной предлучевой топометрии является примером, когда повышение качества оказываемой медицинской помощи экстраполируется в последующие более благоприятные клинические прогнозы для пациентов.

Во-вторых, самостоятельное проведение топометрической разметки медицинскими сестрами у 85% поступающих пациентов позволило нивелировать избыточную нагрузку на медицинских физиков и врача-топометриста, что особенно значимо при неравномерном поступлении пациентов на лечение.

В-третьих, полностью прекратились негативные обращения пациентов до внедрения предлучевой подготовки, связанные с субъективным восприятием потери времени в первые дни госпитализации, отведенные на проведение разметки, оконтуривания и планирования поля радиотерапевтического воздействия.

В-четвертых, планомерная работа ОМФСЛт обеспечила стабильную плановую загрузку линейных ускорителей. Это позволило оптимизировать рабочие процессы с пациентами, получающими лучевую терапию в условиях дневных стационаров.

В-пятых, к настоящему времени достигнут оптимальный показатель среднего предлучевого койко-дня, не превышающий двух дней.

В-шестых, уменьшение длительности госпитализации и рациональное использование койко-дней позволит достичь целевого показателя охвата пациентов с онкологическими заболеваниями радиотерапевтическими методами лечения за счет появления возможности оказания профильной медицинской помощи большему количеству пациентов. Действительно, в 2024 г., при фактическом старте догоспитальной предлучевой разметки только со второго квартала календарного года, лучевая терапия проведена 2 555 пациентам, что соответствует 32,86% от всех впервые выявленных случаев ЗНО и является приближенной к рекомендуемому целевому значению величиной. С учетом отработанных организационных процессов, мы рассчитываем на выполнение целевого показателя в 2025 г., несмотря на естественный прирост заболеваемости ЗНО.

До внедрения предлучевой топометрической подготовки учитывалось, что часть пациентов по разным причинам не смогут явиться для ее проведения. Опыт дальнейшей работы подтвердил, что около 30–35% пациентов продолжают поступать в радиотерапевтические отделения без предварительно проведенных расчетов и требуют дополнительного внимания после госпитализации. Наиболее частой предпосылкой отрицательного отклика на предложение сократить время госпитализации за счет предварительной разметки является удаленность районов Приморского края. Время в пути от этих территорий составляет 5 и более часов. Вместе с тем, именно широкое внедрение предварительной топометрии позволило более оперативно и качественно работать с данной категорией пациентов, дополнительно усовершенствовав порядок движения таких пациентов по прибытии в диспансер. Накануне госпитализации посредством телефонной связи с ними проводится разъяснительная беседа о необходимой подготовке и алгоритме действий при поступлении. В приемном отделении, до оформления карты стационарного больного, пациенты приглашаются на топометрическую разметку, после чего оформляются документы на госпитализацию. Это позволяет сэкономить 1–2 койко-дня, так как на момент поступления все материалы, необходимые для расчетов, уже имеются.

Заключение

В настоящее время процесс предварительной предлучевой подготовки в ГБУЗ «ПКОД» отработан. Это позволило обеспечить надлежащее качество проведения лучевой терапии пациентам с онкологическими заболеваниями в части соблюдения сроков госпитализации и проведения высокоточных расчетов для максимально эффективного целевого воздействия на опухолевый субстрат. По сравнению с субъективным восприятием лечебного процесса с предлучевой топометрией в начале госпитализации, отмечено повышение приверженности пациентов проводимой радиотерапии после предварительной предлучевой подготовки.

Преимуществами данного усовершенствования для медицинской организации стали рациональное распределение нагрузки на сотрудников, участвующих в подготовке и проведении лучевой терапии и повышение экономической эффективности работы отделений радиотерапии. Перспективой ближайшего десятилетия, вероятно, станут дальнейшие качественные изменения в радиотерапевтической подготовке за счет внедрения искусственного интеллекта в существующие медицинские технологии.

Литература / References

- Pathak P.K., Vashisht S.K., Baby S., Jithin P.K., Jain Y., Mahawar R. et al. Commissioning and quality assurance of Halcyon(TM) 2.0 linear accelerator. *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2021;26(3):433–444. <https://doi.org/10.5603/RPOR.a2021.0065>.
- Caravani K., Murry R., Healy B. Characterisation of in-room leakage and scattered radiation for the Varian Halcyon linear accelerator. *Phys. Eng. Sci. Med.* 2022; 45(1):73–81. <https://doi.org/10.1007/s13246-021-01084-1>.
- Aland T., Jarema T., Trapp J.V., Kairn T. Patient-specific quality assurance on a Varian. *Phys. Eng. Sci. Med.* 2021;44(2):565–572. <https://doi.org/10.1007/s13246-021-00986-4>.
- Gao S., Chetvertkov M.A., Cai B., Dwivedi A., Mihailidis D., Ray X. et al. Beam energy metrics for the acceptance and quality assurance of Halcyon linear accelerator. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2021;22(7):121–127. <https://doi.org/10.1002/acm2.13281>.
- Sarkar B., Biswal S.S., Shahid T., Ghosh T., Bhattacharya J., De A. et al. Comparative dosimetric analysis of volumetric modulated arc therapy based craniospinal irradiation plans between Halcyon ring gantry and TrueBeam C-arm linear accelerator. *Sci. Rep.* 2023;13(1):30–34. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30429-x>.
- Seok J.H., Ahn S.H., Ahn W.S., Choi D.H., Shin S.S., Choi W. et al. Correction to: Comparison of skin dose in IMRT and VMAT with TrueBeam and Halcyon linear accelerator for whole breast irradiation. *Phys. Eng. Sci. Med.* 2024;47(2):45–53. <https://doi.org/10.1007/s13246-024-01395-z>.
- Toskich B., Lewandowski R.J. Computational modeling of radioembolization: How to calculate infinity. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2021;44(12):2020–2021. <https://doi.org/10.1007/s00270-021-02989-w>.
- Mudge M.C., Green E. Radiotherapy in equine practice. *Vet. Clin. North. Am. Equine Pract.* 2024;40(3):397–408. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2024.07.005>.
- Черных М.В., Крылова Т.А. Методология клинических аудитов отделений лучевой терапии в РФ на основе принципов аудита МАГАТЭ QUATRO. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2024;69(3):68–71. <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2024-69-3-68-71>.
- Spampinato S., Tanderup K., Marinovskij E., Axelsen S., Pedersen E.M., Potter R. et al. MRI-based contouring of functional sub-structures of the lower urinary tract in gynaecological radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 2020;145:117–124. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.12.011>.
- Stuschke M., Pottgen C. (18) F-FDG PET/CT for target volume contouring in lung cancer radiotherapy. *J. Nucl. Med.* 2020;61(2):178–179. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.251660>.
- Khaw P., Do V., Lim K., Cunningham J., Dixon J., Vassie J. et al. Radiotherapy quality assurance in the PORTEC-3 (TROG 08.04) trial. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2022;34(3):198–204. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2021.11.015>.
- Kunzel L.A., Nachbar M., Hagmuller M., Gani C., Boeke S., Wegener D. et al. Clinical evaluation of autonomous, unsupervised planning integrated in MR-guided radiotherapy for prostate cancer. *Radiother. Oncol.* 2022;168:229–233. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.01.036>.
- Zhang X., Yan D., Xiao H., Zhong R. Modeling of artificial intelligence-based respiratory motion prediction in MRI-guided radiotherapy: a review. *Radiat. Oncol.* 2024;19(1):140–146. <https://doi.org/10.1186/s13014-024-02532-4>.
- Hoffmann L., Persson G.F., Nygard L., Nielsen T.B., Borrisova S., Gaard-Petersen F. et al. Thorough design and pre-trial quality assurance (QA) decrease dosimetric impact of delineation and dose planning variability in the STRICTLUNG and STARLUNG trials for stereotactic body radiotherapy (SBRT) of central and ultra-central lung tumours. *Radiother. Oncol.* 2022;171:53–61. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.04.005>.
- Nikitas J., Smith L.M., Gao Y., Ma T.M., Sachdeva A., Yoon S.M. et al. The role of adaptive planning in margin-reduced, MRI-guided stereotactic body radiotherapy to the prostate bed following radical prostatectomy: Post-hoc analysis of a phase II clinical trial. *Radiother. Oncol.* 2023;183:119–121. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2023.109631>.
- Yagihashi T., Inoue K., Nagata H., Yamanaka M., Yamano A., Suzuki S. et al. Effectiveness of robust optimization against geometric uncertainties in TomoHelical planning for prostate cancer. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2023;24(4):83–81. <https://doi.org/10.1002/acm2.13881>.
- Frederick A., Roumeliotis M., Grendarova P., Quirk S. Performance of a knowledge-based planning model for optimizing intensity-modulated radiotherapy plans for partial breast irradiation. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2022;23(3):135–136. <https://doi.org/10.1002/acm2.13506>.
- Cilla S., Macchia G., Romano C., Morabito V.E., Boccardi M., Picardi V. et al. Challenges in lung and heart avoidance for postmastectomy breast cancer radiotherapy: Is automated planning the answer? *Med. Dosim.* 2021;46(3):295–303. <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2021.03.002>.

Информация о вкладе авторов

Петухова Ю.Ю. – планирование исследования, сбор и систематизация данных, обзор литературных источников, написание рукописи, формирование списка литературы. Стегний К.В. – определение цели и задач, участие в разработке концепции исследования, окончательное утверждение рукописи для публикации. Статинов П.В. – разработка дизайна и организация исследования, анализ и интерпретация полученных результатов, подготовка проекта рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Петухова Юлия Юрьевна, канд. мед. наук, заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ «ПКОД», Владивосток, Россия, e-mail: juliapetukhovavl@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0724-9736>.

Стегний Кирилл Владимирович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, главный врач ГБУЗ «ПКОД», Владивосток, Россия, e-mail: kstegniy@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-0472-9504>.

Статинов Павел Викторович, начальник отдела медико-физического сопровождения лучевой терапии, ГБУЗ «ПКОД», Владивосток, Россия, e-mail: pvs62@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0005-2371-2857>.

Поступила 14.03.2025;
рецензия получена 31.05.2025;
принята к публикации 30.06.2025.

Information on author contributions

Petukhova Yu.Yu. – research planning, data collection and systematization, review of literary sources, writing a manuscript, creating a list of references. Stegny K.V. – definition of the purpose and objectives, participation in the development of the research concept, final approval of the manuscript for publication. Statinov P.V. – study design development and organization, results analysis and interpretation, preparation of the draft manuscript.

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

Information about the authors

Yulia Yu. Petukhova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Medical Officer, GBUZ PKOD, Vladivostok, Russia, e-mail: juliapetukhovavl@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0724-9736>.

Kirill V. Stegny, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Physician, GBUZ PKOD, Vladivostok, Russia, e-mail: kstegniy@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-0472-9504>.

Pavel V. Statinov, head of the Department of medical and physical support of radiation therapy, GBUZ PKOD, Vladivostok, Russia, e-mail: pvs62@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0005-2371-2857>.

Received 14.03.2025;
review received 31.05.2025;
accepted for publication 30.06.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-212-224>
УДК 616.712-084-073.75-047.44:355.511.512

Анализ ошибок автоматической сортировки профилактических исследований грудной клетки: основные причины возникновения и возможные варианты снижения их количества

Бажин А.В., Васильев Ю.А., Владзимирский А.В.

Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы (НПКЦ ДиТ ДЗМ), 127051, Российская Федерация, Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1

Аннотация

Введение. Высокая распространенность проведения рентгенографических и флюорографических исследований органов грудной клетки приводит к значительной нагрузке на службу лучевой диагностики. Одним из перспективных решений, направленных на оптимизацию процесса анализа профилактических исследований (рентгенографии и флюорографии), является использование технологий искусственного интеллекта (ТИИ). Такой подход демонстрирует эффективность в сортировке исследований на основе бинарной оценки («норма» / «не норма»). В ходе оценки данного метода были выявлены недочеты в виде ложноотрицательных результатов, требующих дальнейшего изучения и совершенствования.

Цель: оценить потенциальные пути снижения количества ложноотрицательных результатов автоматизированной сортировки профилактических рентгенографических исследований органов грудной клетки с помощью программного обеспечения на основе ТИИ.

Материал и методы. В ходе ретроспективного диагностического исследования, проведенного в период с 01.05.2025 по 30.06.2025 гг., была проанализирована выборка из 411 случаев ложноотрицательных результатов, выявленных при оценке эффективности автоматизированной сортировки с помощью трех различных сервисов на основе ТИИ. Исследование базировалось на данных профилактических лучевых исследований органов грудной клетки, полученных при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях и в ходе массовых медицинских осмотров взрослого населения г. Москвы. Полученные изображения были повторно проанализированы двумя опытными врачами-рентгенологами (стаж работы более 10 лет) с учетом клинической информации и данных анамнеза пациента. Использовались методы аналитической и описательной статистики.

Результаты. Большинство ($n = 266$) ложноотрицательных результатов было связано с пропуском инфильтративных изменений и очагов в легких. Остальные клинически значимые расхождения были установлены в 24 случаях. При анализе архивных данных и медицинской истории пациентов была выявлена дополнительная информация, которая при ее использовании в сервисах на основе ТИИ могла бы повлиять на интерпретацию исследований и уменьшить риск ложноотрицательных результатов. Такие данные были обнаружены в 68,3% случаев ($n = 198$) с клинически значимыми и в 5% ($n = 6$) – с клинически незначимыми пропусками.

Заключение. Снижение числа ложноотрицательных результатов требует комплексного подхода: внедрения дублирующего сервиса ТИИ, повышения качества направлений от врачей, а также интеграции в алгоритмы ТИИ клинических данных и результатов предыдущих исследований пациентов, что в свою очередь означает развитие мультимодального программного обеспечения с использованием ТИИ.

Ключевые слова:

искусственный интеллект; автономный искусственный интеллект; медицинская профилактика; флюорография; рентгенография; диспансеризация.

Финансирование:

исследование проведено в соответствии с постановлением Правительства г. Москвы от 24.04.2024 г. № 869-ПП «О проведении эксперимента по автоматизированной интерпретации данных рентгенологических исследований на основе технологий искусственного интеллекта» и приказом Департамента здравоохранения г. Москвы от 26.04.2024 г. № 360 «О правилах проведения эксперимента по автоматизированной интерпретации данных рентгенологических исследований на основе технологий искусственного интеллекта».

Соответствие этики:	исследование основано на результатах эксперимента по использованию инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и дальнейшего применения в системе здравоохранения г. Москвы, утвержденного этическим комитетом НЭК МРО РОПР (протокол № 2 от 20.02.2020 г.), а также зарегистрированного на ClinicalTrials (NCT04489992).
Для цитирования:	Бажин А.В., Васильев Ю.А., Владзимирский А.В. Анализ ошибок автоматической сортировки профилактических исследований грудной клетки: основные причины возникновения и возможные варианты снижения их количества. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):212–224. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-212-224

Errors in automated triage of preventive chest scans: main causes and potential reduction strategies

Bazhin A.V., Vasilev Yu.A., Vladzimirskyy A.V.

Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department (Center for Diagnostics and Telemedicine), 24, Petrovka str., bldg. 1, Moscow, 127051, Russian Federation

Introduction. The high prevalence of chest X-ray and fluorographic examinations creates significant workload for the radiology department. One promising solution for optimizing the preventive radiography and fluorography pipelines is employing artificial intelligence (AI) technologies. This approach demonstrates effectiveness in triaging studies based on binary assessment (“normal”/“abnormal”). Evaluation of this method identified shortcomings in the form of false-negative results requiring further study and improvement.

Aim: To evaluate potential methods for reducing false-negative results in automated triage of preventive chest radiographic examinations using AI-powered software.

Material and Methods. In a retrospective diagnostic study conducted from May 1, 2025, to June 30, 2025, we analyzed 411 cases of false-negative results identified during evaluation of automated triage powered by three different AI models. The study utilized data from preventive chest radiographic examinations performed in outpatient setting and mass screening examinations of the adult population in Moscow. Images were re-analyzed by two expert radiologists (> 10 years of experience) considering the available clinical information and patient history data. Analytical and descriptive statistical methods were used.

Results. The majority ($n = 266$) of false-negative results were associated with missed infiltrative changes and pulmonary foci. The remaining clinically significant discrepancies were observed in 24 cases.

Analysis of archival data and patient histories identified additional information that, when integrated into AI-powered services, could influence study interpretation and reduce false-negative risk. Such data were found in 68.3% of cases ($n = 198$) with clinically significant omissions and in 5% ($n = 6$) with clinically insignificant omissions.

Conclusion. Reducing false-negative results requires an integrated approach: implementing duplicate AI services, improving physician referral quality, and integrating clinical data and previous patient study results into AI algorithms, necessitating development of multimodal AI software.

Keywords:	artificial intelligence; autonomous artificial intelligence; preventive medicine; fluorography; radiography; medical screening.
Funding:	the study was conducted in accordance with the Decree of the Government of Moscow dated April 24, 2024, No. 869-PP “On conducting an experiment on automated interpretation of X-ray examination data based on artificial intelligence technologies” and the order of the Moscow Healthcare Department dated April 26, 2024, No. 360 “On the rules for conducting an experiment on automated interpretation of X-ray examination data based on artificial intelligence technologies”.
Compliance with ethical principles:	this study is based on results from an experiment on innovative computer vision technologies for medical image analysis and implementation in the Moscow healthcare system, approved by the Ethics Committee of the IEC MRO RORR (protocol No. 2 dated February 20, 2020) and registered on ClinicalTrials (NCT04489992).
For citation:	Bazhin A.V., Vasilev Yu.A., Vladzimirskyy A.V. Errors in automated triage of preventive chest scans: main causes and potential reduction strategies. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):212–224. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-212-224

Введение

Рентгенография и флюорография в настоящее время имеют большое значение для раннего выявления социально значимых заболеваний: онкологических, инфекционных и других¹ [1]. Повсеместная распространенность рентгенологического оборудования делает возможным выполнение данных исследований широкому кругу населения, что особенно важно в рамках скрининговых программ. Так, согласно ф. 30 за 2024 г., практически половина лучевых исследований – это рентгенография или флюорография органов грудной клетки.

Вместе с высокой значимостью данных исследований их колоссальное количество однозначно создает нагрузку на службу лучевой диагностики на фоне кадрового дефицита врачей-рентгенологов, фиксируемого разными авторами [2, 3]. При этом основная часть любой скрининговой программы – исследования здоровых людей, а соответственно, подавляющее количество изображений, которые попадают на оценку врачам, являются нормой. В итоге врачи-рентгенологи попадают в ситуацию, когда основная часть их работы заключается в констатации факта отсутствия патологических изменений. Отвлечение высококвалифицированных медицинских кадров для рутинной задачи означает неэффективное использование ограниченного ресурса, что ведет как к профессиональному выгоранию специалистов, так и снижению доступности других лучевых исследований.

Внедрение автоматизированного анализа лучевых изображений показало свою эффективность. Сортировка с помощью программного обеспечения на основе технологий искусственного интеллекта (ТИИ) в виде бинарной оценки профилактических исследований (рентгенографии и флюорографии) с отнесением их к «норме» или «не норме» способна отсеять практически половину исследований, которые не попадут на оценку врачам-рентгенологам. При реализации данного алгоритма к категории «не норма» относились все случаи любых отклонений (патологические состояния, последствия перенесенных заболеваний и операций, возрастные и врожденные особенности и т. д.), которые направлялись на описание врачу-рентгенологу. «Нормой» считались случаи без признаков патологических отклонений, которые потенциально не требовали описания врачом-рентгенологом [4].

В мае–сентябре 2024 г. в г. Москве проведено проспективное многоцентровое диагностическое исследование с целью оценки результативности и эффективности автономной сортировки результатов профилактических лучевых исследований органов грудной клетки в условиях практического здравоохранения. В исследование включены результаты 575 549 профилактических лучевых исследований, полученных при флюорографии и рентгенографии органов грудной клетки и обработанные с применением трех медицинских изделий на основе ТИИ. При автономной сортировке к категории «норма» отнесены 54,8% профилактических лучевых исследований, получена пропорциональная экономия труда врача-рентгенолога, сокращены финансовые расходы. С точки зрения медицинской эффективности полностью корректная автономная сортировка зафиксирована в 99,95% случаев; соответственно, клинически значимые расхождения отмечены в 0,05% случаев (95% ДИ 0,04; 0,06%). Детально

ход и результаты данного исследования опубликованы ранее [5].

В ходе оценки эффективности медицинской сортировки были выявлены ее недочеты в виде ложноотрицательных результатов (не выявленные патологические изменения), которые достигали 0,05% случаев. Для снижения их количества на первом этапе была предложена оценка исследований двумя сервисами на основе ТИИ, что действительно дало результаты и привело к снижению количества расхождений на 31,6%. Однако внедрение оценки всех исследований вторым сервисом также снизит и эффективность автоматизированной сортировки за счет отнесения более чувствительным сервисом части исследований с «нормой» в категорию «не норма».

Для поиска других решений по снижению количества ложноотрицательных результатов автоматизированной сортировки рентгенограмм и флюорограмм была проведена подробная оценка всех случаев расхождений с учетом клинико-анамнестических данных пациентов.

Цель исследования: оценить потенциальные пути снижения количества ложноотрицательных результатов автоматизированной сортировки профилактических рентгенографических исследований органов грудной клетки с помощью программного обеспечения на основе ТИИ.

Материал и методы

Дизайн исследования: ретроспективное диагностическое исследование.

Продолжительность исследования: 01.05.2025–30.06.2025 гг.

Условия проведения: исследование выполнено с использованием результатов профилактических лучевых исследований органов грудной клетки, проведенных в медицинских организациях Департамента здравоохранения г. Москвы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях и при проведении массовых профилактических осмотров взрослого населения.

Критерии включения:

- возраст пациента 18 и более лет;
- назначение профилактического исследования органов грудной клетки уполномоченным врачом городской поликлиники;
- подписанное добровольное информированное согласие пациента на оказание медицинской помощи и проведение лучевых исследований в данной городской поликлинике;
- наличие данных профилактического лучевого исследования, проанализированного медицинским изделием на основе ТИИ с ложноотрицательным результатом.

Критерии исключения:

- отсутствие результатов профилактического лучевого исследования и / или результатов его автоматизированной обработки в Едином радиологическом информационном сервисе Единой медицинской информационно-аналитической системы г. Москвы (ЕРИС ЕМИ-АС);
- технические дефекты при выполнении профилактического лучевого исследования.

Классификация расхождений

Оценка правильности решений о сортировке, принимаемых медицинскими изделиями, проводилась на ос-

¹ Ивашкин Ю.М. Активность лучевого скрининга легких при профилактических медицинских осмотрах и диспансеризации. В сборнике: Высшая школа: научные исследования. Материалы Межвузовского международного конгресса. Москва. 2024:139–141.

нове утвержденной Департаментом здравоохранения г. Москвы методики оценки качества рентгенорадиологических исследований²:

1. Клинически значимые расхождения: ателектаз; диссеминация; инфильтрация / консолидация; нарушение целостности кортикального слоя кости; очаг затенения; плевральный выпот; пневмоторакс; полость; расширение средостения.

2. Клинически незначимые расхождения: кальцинат / кальцинированная тень в легких; кардиомегалия; консолидированный перелом.

Медицинские изделия на основе технологий искусственного интеллекта

В исходном исследовании применялись следующие медицинские изделия для автоматизированного анализа результатов рентгенографии / флюорографии органов грудной клетки:

1. «Программа автоматизированного анализа цифровых рентгенограмм органов грудной клетки / флюорограмм по ТУ 62.01.29-001-96876180-2019» (ООО «ФтизисБиоМед»; РЗН 2022/17406).

2. «Третье Мнение. Флюорограммы / Рентгенограммы» (ООО «Платформа Третье Мнение»; РЗН 2021/14506).

3. «Цельс» (ООО «Медицинские скрининг системы»; РЗН 2021/14449).

Включенные сервисы ИИ были настроены на чувствительность 1,0 (95% ДИ 1,0; 1,0); значение специфичности было не существенно.

Общий ход исследования

Ранее выполнено исследование эффективности автоматической сортировки результатов профилактических лучевых исследований органов грудной клетки [5], по итогам которого сформирована выборка, состоящая из случаев с клинически значимыми ($n = 290$) и клинически незначимыми ($n = 121$) расхождениями между решениями медицинского изделия на основе ТИИ и врачей-экспертов.

Фактически выборка представляла собой случаи ложноотрицательных срабатываний медицинских изделий на основе ТИИ.

В ходе текущего исследования указанная выборка была повторно проанализирована двумя врачами-рентгенологами со стажем работы более 10 лет. При ретроспективной интерпретации результатов лучевых исследований использованы анамнестические, клинические данные, результаты предыдущих диагностических исследований.

Источник данных: ЕРИС ЕМИАС.

Методы:

1. Аналитические (анализ, синтез).
2. Описательной статистики с применением программы «MedCalc 18» (MedCalc Software Ltd, Бельгия).

Результаты

Большинство ложноотрицательных результатов ($n = 266$; 64,7% среди всех пропущенных патологических изменений и 91,7% из клинически значимых расхождений) были связаны с пропуском инфильтрации легочной тка-

ни и наличием очагов затенения. Данные семиотические признаки могут скрывать за собой клинически и социально значимые заболевания, такие как воспалительные изменения легких (пневмония), специфические инфекции (например, туберкулез), образования в легких. Остальные клинически значимые расхождения были выявлены в 24 случаях (8,3% из клинически значимых расхождений), однако в их число входили ателектаз, диссеминация, полость, оценка которых особенно важна для выбора дальнейшей тактики лечения пациента (табл. 1).

При оценке инфильтративных изменений наибольшее количество пропусков имело локализацию в нижних отделах легочных полей, что обусловлено более низкой прозрачностью легких в данных областях, суммацией с легочным рисунком. При сопоставлении с данными анамнеза клинические проявления острого респираторного заболевания и наличие характерных для воспалительного процесса в легких аускультативных признаков в виде хрипов в легких были выявлены у 85,6% ($n = 161$) пациентов (рис. 1). Данный факт, во-первых, требует более тщательного подхода к оценке наличия инфильтративных изменений легких при анализе данных исследований медицинским изделием на основе ТИИ, а, во-вторых, эта категория пациентов должна направляться на диагностическое исследование, что позволит исключить их из автоматической сортировки. В 10,1% ($n = 19$) исследования являлись динамикой – выполнялись в процессе или после окончания лечения выявленных ранее инфильтративных изменений в легких. Более того, в 9 случаях при первичном исследовании инфильтративные изменения были зарегистрированы и адекватно промаркированы сервисом на основе ТИИ (рис. 2). Это подчеркивает необходимость учета данных предыдущих исследований с целью более тщательной оценки изменений в легких.

Пропуски очагов во многом зависели от их размеров, интенсивности затенения и расположения в проекции легочных полей. Среди ложноотрицательных результатов преобладали очаги размером до 10 мм, средней или низкой интенсивности (рис. 3). Однако в 4,1% ($n = 12$) случаев были пропущены очаги больших размеров (рис. 4).

При оценке клинической информации в 2 (2,6%) наблюдениях данные о наличии очага в легких были указаны в анамнезе, в 14 (17,9%) случаях в доступном архиве изображений данные очаги были выявлены и описаны либо при предыдущих рентгенографических исследованиях, либо при выполнении компьютерной томографии (КТ) (см. рис. 4).

В остальной группе с клинически значимыми пропусками сортировки у одного пациента (50%) имелась клиническая информация о наличии в анамнезе инфильтративного туберкулеза, в архиве было КТ-исследование с признаками множественных кальцинатов в легких и обызвествленных внутригрудных лимфатических узлов (рис. 5). В одном случае (50%) полостная структура в легком (булла) была выявлена и описана ранее при КТ-исследовании (рис. 6).

Среди клинически незначимых расхождений в архивных исследованиях были данные о наличии в 6 случаях (13,6%) кальцинатов в легких (рис. 7).

При общей оценке архивных исследований и анамнеза дополнительная информация, которая при включении

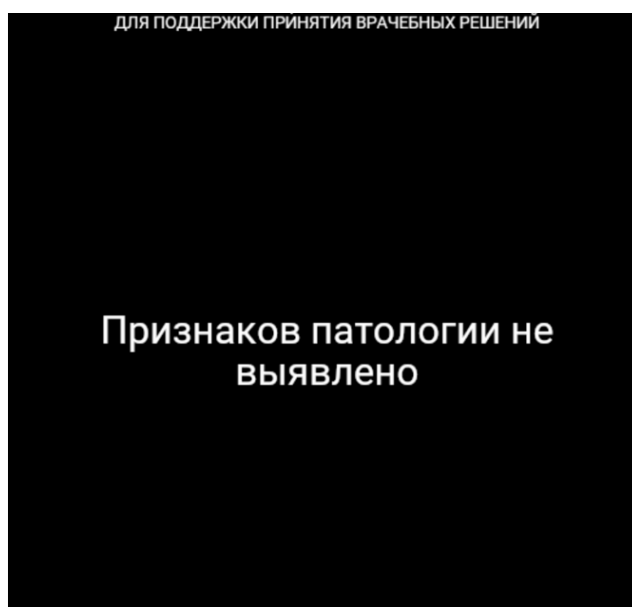
² Оценка качества рентгенорадиологических исследований: методические рекомендации / сост. С.П. Морозов, Н.Н. Ветшева и др. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики», вып. 48: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»; 2019:47.

Таблица 1. Количество клинически значимых и клинически незначимых ложноотрицательных результатов по видам патологических изменений
Table 1. Number of clinically significant and clinically insignificant false-negative results by abnormality type

Вид патологических изменений	Абсолютное количество	Относительное количество в зависимости от группы расхождений (%)	Относительное количество среди всех наблюдений с расхождениями (%)
Клинически значимые расхождения, из них:	290	100,0	70,6
Инфильтрация или консолидация	188	64,8	45,7
Очаг затенения:	78	26,9	19,0
– более 10 мм	12	4,1	2,9
Расширение средостения	9	3,1	2,2
Плевральный выпот	5	1,7	1,2
Нарушение целостности кортикального слоя кости	3	1,0	0,7
Ателектаз	3	1,0	0,7
Диссеминация	2	0,7	0,5
Полость	2	0,7	0,5
Клинически незначимые расхождения, из них:	121	100,0	29,4
Консолидированный перелом	76	62,8	18,5
Кальцинат или кальцинированная тень в легких	44	36,4	10,7
Кардиомегалия	1	0,8	0,2
Всего	411	–	100



а



б

Рис. 1. Пациент 28 л., обратился к терапевту с жалобами на лихорадку, продуктивный кашель, при осмотре влажные хрипы в нижних отделах справа. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции (а), результат работы сервиса на основе ТИИ (б). В нижнемедиальных отделах правого легочного поля, на уровне 3–6 межреберьев по передним отрезкам ребер определяется средней интенсивности тень неправильной формы, с нечеткими, неровными контурами, размером 103 мм (а). Целевая патология сервисом на основе ТИИ не найдена (б)
 Fig. 1. A 28-year-old patient consulted a physician with complaints of fever, productive cough, and wet rales in the right lower lung fields on examination. Anteroposterior chest radiograph (a), AI service result (b). In the lower medial right lung field at the level of the 3rd–6th intercostal spaces along the anterior rib segments, a medium-intensity shadow of irregular shape with fuzzy, uneven contours measuring 103 mm is identified (a). The target pathology was not detected by the AI service (b)

в алгоритм работы программных продуктов на основе ТИИ может изменить характер интерпретации изменений и снизить вероятность ложноотрицательного результата, была получена в 68,3% случаев ($n = 198$) с клинически значимыми пропусками и в 5% ($n = 6$) случаев с клинически незначимыми пропусками (табл. 2).

Обсуждение

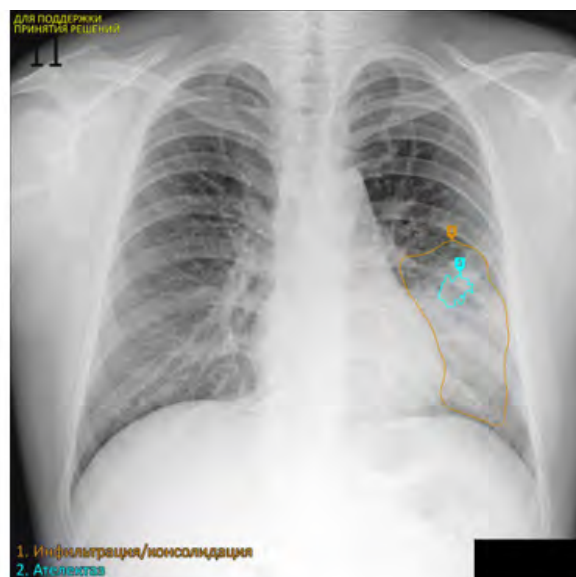
Увеличение доступности диагностического оборудования неуклонно приводит к повышению нагрузки на медицинский персонал службы лучевой диагностики, особенно врачей-рентгенологов. Решить данную проблему

можно за счет внедрения систем автоматизации, которые возьмут на себя рутинную функцию, с исключением из работы врача части его задач. Наиболее эффективным в данном случае может стать сортировка профилактических исследований с полным исключением из дальнейшей оценки врачами-рентгенологами части исследований без патологических изменений.

Одним из очевидных направлений в данном случае является автономная сортировка сервисами на основе ТИИ профилактических исследований органов грудной клетки, которые в общем количестве лучевых исследований занимают более половины. При этом первоочеред-



а



б



в



г

Рис. 2. Пациент 27 л., первичная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции (а), результат работы сервиса на основе ТИИ (б); рентгенограмма, выполненная через 9 дней и прошедшая автономную сортировку (в), результат работы сервиса на основе ТИИ (г). В нижних отделах левого легочного поля, на уровне 4–6 межреберьев по передним отрезкам ребер определяется зона снижения прозрачности легочной ткани неправильной формы средней интенсивности, с нечеткими, неровными контурами, размером 124 мм (а), уменьшение размеров зоны инфильтративных изменений до 61 мм (в). Маркировка изменений сервисом ИИ (б), отсутствие выявленных изменений сервисом на основе ТИИ (г)
Fig. 2. A 27-year-old patient, native anteroposterior chest radiograph (a), AI service result (b); the radiograph taken 9 days later and sorted autonomously (c) and AI service result (d). In the lower left lung field at the level of the 4th–6th intercostal spaces along the anterior rib segments, a zone of decreased lung tissue transparency of irregular shape and medium intensity with fuzzy, uneven contours measuring 124 mm is identified (a), with decreased infiltrative change zone size to 61 mm (c). Changes marked by the AI service (b), no changes detected by the AI service (d)

ными задачами внедрения данных систем является эффективное выявление исследований без патологических изменений и снижение количества ложноотрицательных результатов сортировки.

В ходе эксперимента было выявлена высокая эффективность работы сервисов ИИ, которые смогли отнести к «норме» 54,8% исследований ($n = 315\,491$). Однако в 411 случаях (0,07%) были выявлены ложноотрицательные результаты автоматизированной сортировки, которые в

0,05% ($n = 290$) могли повлиять на тактику лечения пациентов.

Первично с целью уменьшения количества ложноотрицательных результатов было предложено использование двойной сортировки, с оценкой одного исследования двумя программными продуктами на основе ТИИ, что снизило количество ложноотрицательных результатов на 31,6%. Потенциально можно снизить и эффективность медицинской сортировки за счет ложноположительных



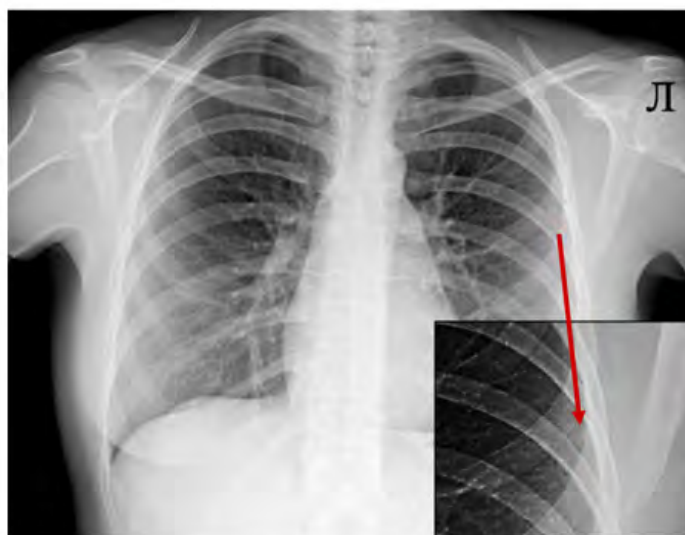
а



б



в



г

Рис. 3. Пациент 36 л., флюорограмма в прямой проекции (а), увеличенный фрагмент флюорограммы на уровне средних отделов левого легочного поля (б), результат работы сервиса на основе ТИИ (в), архивная рентгенограмма с увеличением фрагментов, выполненная 3 месяцами ранее (г). В средних отделах левого легочного поля, на уровне 3 межреберья по передним отрезкам ребер на уровне передней подмышечной линии определяется низкой интенсивности очаг, с четкими, ровными контурами, размером 8 мм (а, б, г). Целевая патология сервисом на основе ТИИ не найдена (в) Fig. 3. A 36-year-old patient, fluorogram in anteroposterior view (a), enlarged fluorogram fragment at the level of the middle left lung field (b), AI service result (c), archival radiograph with enlarged fragment taken 3 months earlier (d). In the middle left lung field at the level of the 3rd intercostal space along the anterior rib segments at the anterior axillary line, a low-intensity lesion with clear, smooth contours measuring 8 mm is identified (a, b, d). The target pathology was not detected by the AI service (c)

результатов при работе более чувствительного сервиса на основе ТИИ и увеличения стоимости системы автоматизации в результате необходимости использования двух сервисов на основе ТИИ.

Другой путь решения проблемы снижения количества ложноотрицательных результатов – это оценка дополнительной информации, которую средства автоматизированной сортировки способны получить из электронной карты пациента и его архива медицинских изображений. Данный подход к оценке состояния здоровья пациентов неоднократно оценивался различными научными коллек-

тивами и потенциально способен повысить точность результата работы технологий на основе ТИИ [6–8].

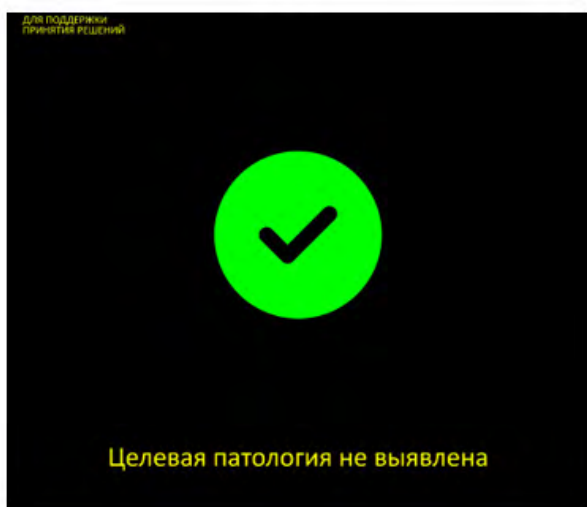
Большинство клинически значимых расхождений были связаны с наличием инфильтративных изменений в легких. Подавляющее большинство изменений, пропущенных при работе сервисов на основе ТИИ, имели локализацию в медиабазальных отделах легочных полей, что затрудняло сегментацию изменений на фоне более высокой рентгеновской плотности легочной тени и большей плотности структурных элементов легочного рисунка в данных отделах. При оценке медицинской карты данных



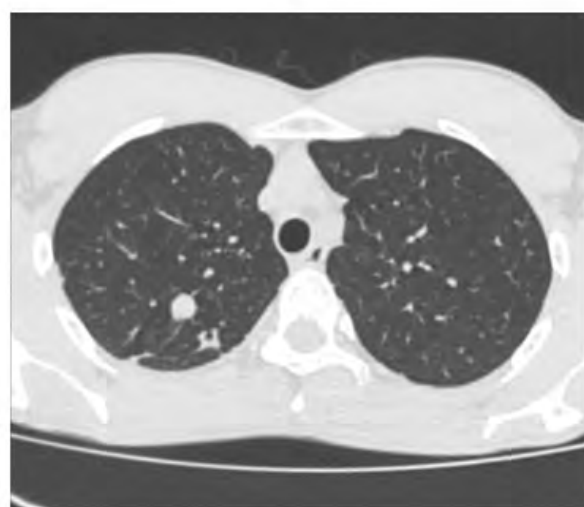
а



б



в



г

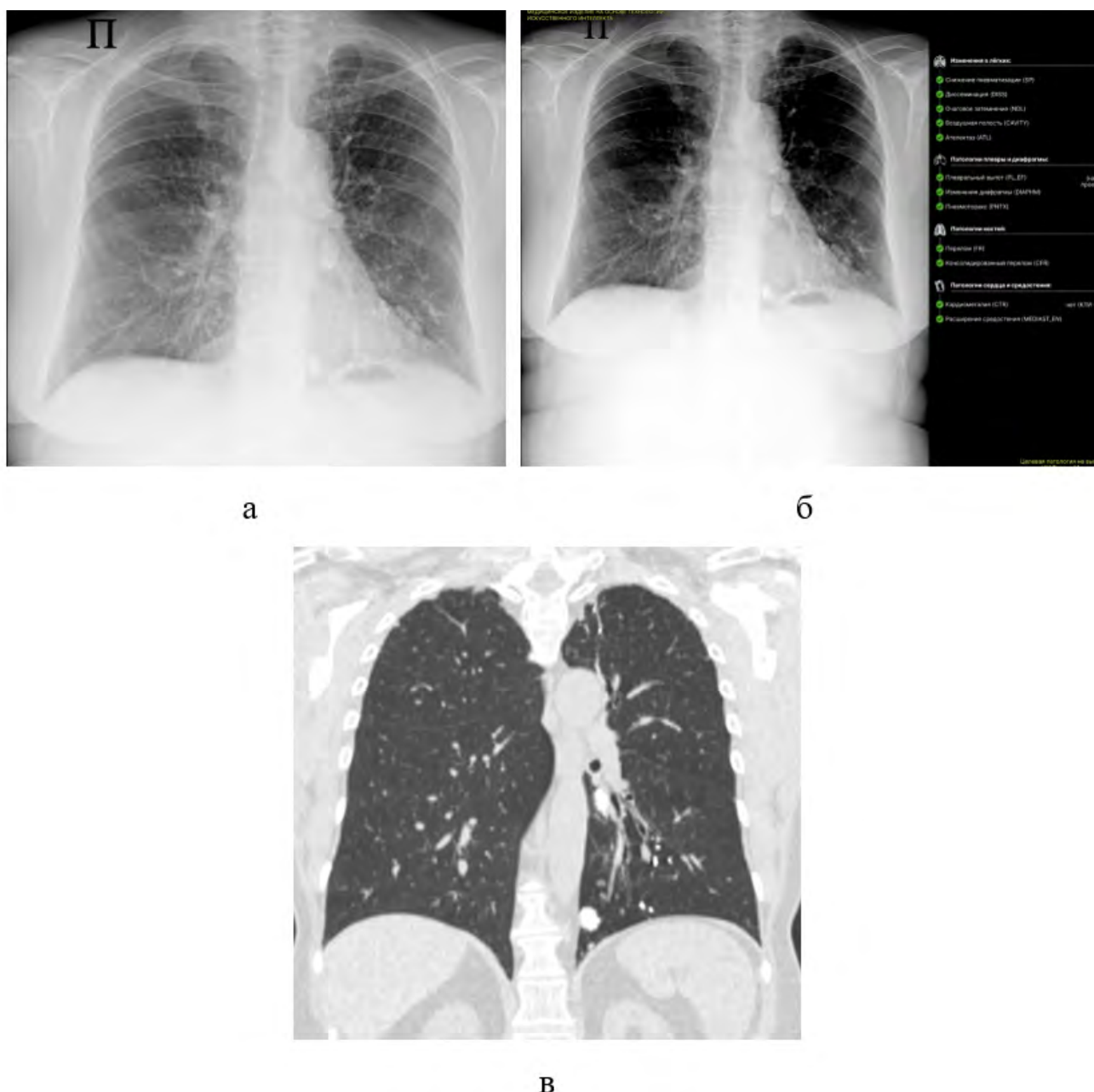
Рис. 4. Пациентка 38 д., рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции (а), увеличенный фрагмент рентгенограммы на уровне верхних отделов правого легочного поля (б), результат работы сервиса на основе ТИИ (в), компьютерная томограмма в аксиальной плоскости (г), выполненная 4 годами ранее. В верхних отделах правого легочного поля, на уровне 1 ребра по переднему отрезку по парастернальной линии определяется высокоинтенсивная тень округлой формы, с четкими, ровными контурами, размером 15 мм (а, б). Целевая патология сервисом на основе ТИИ не найдена (в). Очаг S2 правого легкого размером 13 мм (г)

Fig. 4. A 38-day-old patient, anteroposterior chest radiograph (a), enlarged radiograph fragment at the level of the upper right lung field (b), AI service result (c), axial computed tomography performed 4 years earlier (d). In the upper right lung field at the level of the 1st rib along the anterior segment at the parasternal line, a high-intensity rounded shadow with clear, smooth contours measuring 15 mm is identified (a, b). The target pathology was not detected by the AI service (c). The right lung S2 lesion measures 13 mm (d)

пациентов в 85,6% случаев была выявлена информация о наличии острого респираторного заболевания. Во-первых, это указывает на ошибочность направления пациента на профилактическое исследование, что должно было еще в рамках назначения исключить данную группу пациентов из автономной сортировки. Во-вторых, наличие в карте указания на острое респираторное заболевание может скорректировать чувствительность программного

продукта на основе ТИИ с более высокими показателями выявления инфильтративных изменений.

В другой группе пациентов с инфильтративными изменениями легких были назначены динамические (повторные) исследования в ходе лечения (10,1%). Данная категория также должна была быть направлена на диагностическое исследование и не включаться в автоматизированную медицинскую сортировку, но при включении



В

Рис. 5. Пациент 69 лет, рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции (а), результат работы сервиса на основе ТИИ (б), компьютерная томограмма в аксиальной плоскости, выполненная 6 годами ранее (в). В проекции нижних отделов левого легочного поля отмечаются высокоинтенсивные очаги размером от 5 до 15 мм, отмечаются высокоинтенсивные тени в проекции корня левого легкого и средостения (а), аналогичные изменения регистрировались ранее на компьютерной томограмме во фронтальной плоскости (в). Целевая патология сервисом на основе ТИИ не найдена (б)

Fig. 5. A 69-year-old patient, anteroposterior chest radiograph (a), AI service result (b), axial CT scan performed 6 years earlier (c). In the lower left lung field projection, high-intensity foci ranging from 5 mm to 15 mm are observed, along with high-intensity shadows in the left lung root and mediastinum projection (a); similar changes were previously recorded on the frontal CT scan (c). The target pathology was not detected by the AI service (b)

в нее при наличии клинических данных и предыдущих исследований указанная информация должна учитываться в работе программных продуктов на основе ТИИ, особенно при адекватной маркировке патологических изменений на первичном диагностическом изображении.

При оценке очаговых изменений значимая для интерпретации информация содержалась как в медицинских картах 2 (2,6%) пациентов, так и в предыдущих исследованиях 14 (17,9%) пациентов. При этом подавляющее большинство (84,6%) пропущенных очагов имели размеры менее 10 мм, а следовательно, низкую или среднюю интенсивность затенения, что также снижало эффектив-

ность их обнаружения и маркировки. В остальных случаях клинически значимых пропусков сортировки у одного пациента данные об интерстициальном заболевании с признаками диссеминированного процесса были как в медицинской карте, так и предыдущих исследованиях, а у пациента с полостной структурой (буллой) имелись результаты компьютерной томографии.

Первое, что обращает на себя внимание при оценке клинически значимых расхождений – это неверное назначение профилактических исследований пациентам с наличием признаков заболеваний органов дыхания. Данные пациенты еще при направлении должны быть



а



б



в

Рис. 6. Пациент 38 л., рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции (а), компьютерная томограмма в аксиальной плоскости, выполненная 2 годами ранее (б), результат работы сервиса на основе ТИИ (в). В проекции верхних отделов правого легочного поля отмечается зона просветления с четкой, неровной нижней границей – воздушная полость (а), аналогичные изменения отмечаются на компьютерной томограмме во фронтальной плоскости (б). Целевая патология сервисом на основе ТИИ не найдена (в)
Fig. 6. A 38-year-old patient, anteroposterior chest radiograph (a), axial CT scan performed 2 years earlier (b), AI service result (c). In the upper right lung field projection, a zone of lucency with a clear, uneven lower border is noted—an air cavity (a); similar changes are noted on the frontal CT scan (b). The target pathology was not detected by the AI service (c)

исключены из программ профилактических осмотров и автоматизированной сортировки, что однозначно снизит количество ложноотрицательных результатов. Также следует отметить, что использование в работе программных продуктов на основе сервиса ТИИ, данных клинической информации (направление, осмотр врача-специалиста) и предыдущих лучевых исследований могут отразиться на качестве интерпретации в 68,6% случаев клинически значимых ложноотрицательных результатов. Указанный факт должен повлиять на дальнейшую работу по увели-

чению эффективности использования автономных систем сортировки медицинских изображений с помощью сервисов на основе ТИИ.

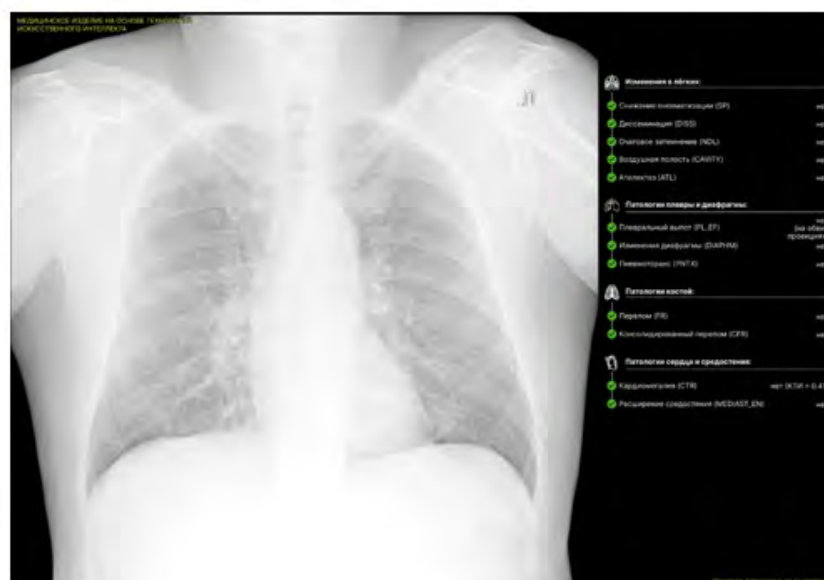
Еще одним вариантом нивелирования ложноотрицательных результатов работы программных продуктов на основе ТИИ при оценке профилактических исследований является возможность ручной отправки направляющими врачами на повторную оценку врачам-рентгенологам рентгенограмм при несовпадении клинической и рентгенологической картин.



а



б



в

Рис. 7. Пациент 59 л., рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции (а), компьютерная томограмма в аксиальной плоскости, выполненная 4 годами ранее (б), результат работы сервиса на основе ТИИ (в). В проекции верхних отделов правого легочного поля отмечается высокоинтенсивный очаг размером 3 мм – кальцинат (а), аналогичные изменения отмечаются на компьютерной томограмме во фронтальной плоскости (б). Целевая патология сервисом на основе ТИИ не найдена (в)

Fig. 7. A 59-year-old patient, anteroposterior chest radiograph (a), axial CT scan performed 4 years earlier (b), AI service result (c). In the upper right lung field projection, a high-intensity lesion measuring 3 mm is noted—calcification (a); similar changes are noted on the frontal CT scan (b). The target pathology was not detected by the AI service (c)

Решение такой сложной проблемы, как снижение количества ложноотрицательных результатов медицинской сортировки профилактических исследований органов грудной клетки требует комплексного подхода. Во-первых, необходимо неукоснительное соблюдение правил направления пациентов на скрининговые методы исследования; во-вторых, развитие так называемого мультимодального ИИ, способного одновременно анализировать и клинические данные, и результаты предыдущих лучевых исследований; в-третьих, подключение, при необходимости, второго сервиса ИИ; наконец, возможность самостоятельной ручной отправки исследования направляющим

врачом на повторную оценку врачом-рентгенологом при несоответствии клинической и рентгенологической картин. Все эти пути решения проблемы ошибочной сортировки помогут снизить количество клинически значимых расхождений до минимально возможного уровня, при этом сохранив высокую эффективность медицинской сортировки и снизив нагрузку на систему здравоохранения.

Таблица 2. Наличие дополнительной информации о клинически значимых и клинически незначимых ложноотрицательных результатах в анамнезе и по данным архива медицинских изображений**Table 2.** Availability of additional information on clinically significant and clinically insignificant false-negative results in patient history and medical image archive

Вид патологических изменений	Анамнез		Архив лучевых изображений	
	Абсолютное количество	Относительное количество (%)	Абсолютное количество	Относительное количество (%)
Клинически значимые расхождения, из них:	163	56,2	36	12,4
Инфильтрация или консолидация	161	85,6	19	10,1
Очаг затемнения	2	2,6	14	17,9
– более 10 мм	0	0,0	1	11,1
Расширение средостения	0	0,0	0	0,0
Плевральный выпот	0	0,0	0	0,0
Нарушение целостности кортикального слоя кости	0	0,0	0	0,0
Ателектаз	0	0,0	0	0,0
Диссеминация	0	0,0	1	50,0
Полость	0	0,0	1	50,0
Клинически незначимые расхождения, из них:	0	0,0	6	5,0
Консолидированный перелом	0	0,0	0	0,0
Кальцинат или кальцинированная тень в легких	0	0,0	6	13,6
Кардиомегалия	0	0,0	0	0,0
Всего	163	–	42	–

Заключение

Автоматизация сортировки результатов профилактических исследований органов грудной клетки должна преследовать две цели: высокую эффективность для снижения нагрузки на систему здравоохранения и минимальное количество ложноотрицательных результатов.

Для выполнения этих задач необходим комплексный подход: внедрение в медицинскую сортировку второго, дублирующего сервиса ИИ; использование правильных назначений направляющими врачами; внедрение в алгоритм работы сервисов на основе ТИИ клинических данных и данных предыдущих лучевых исследований, то есть развитие мультимодального ИИ.

Использование комплексного подхода потенциально способно снизить количество клинически значимых ложноотрицательных результатов на 68,6%.

Литература / References

- Игнатъева В.И., Концевая А.В., Калинина А.М., Дроздова Л.Ю., Муканеева Д.К., Драпкина О.М. Социально-экономическая эффективность мероприятий по раннему выявлению онкологических заболеваний при диспансеризации. *Профилактическая медицина*. 2024;27(1):36–44. <https://doi.org/10.17116/profmed20242701136>.
- Ignatyeva V.I., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Drozdova L.Y., Mukaneeva, D.K., & Drapkina, O.M. (2024). Sotsialno-ekonomicheskaya effektivnost meropriyatiy po rannemu vyyavleniyu onkologicheskikh zabolevaniy pri dispanserizatsii. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2024;27(1):36–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20242701136>.
- Голубев Н.А., Огрызко Е.В., Тюрина Е.М., Шелепова Е.А., Шелехов П.В. Особенности развития службы лучевой диагностики в Российской Федерации за 2014–2019 годы. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021;(2):356–376. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-2-356-376>.
- Golubev N.A., Ogryzko E.V., Tyurina E.M., Shelepova E.A., Shelekhov P.V. (2021). Features of the development of the radiation diagnostics service in the russian federation for 2014–2019. *Current problems of health care and medical statistics*. 2021;(2):356–376. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-2-356-376>.
- Шелехов П.В. Кадровая ситуация в лучевой диагностике. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2019;(1):265–275. <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2019-10018>.
- Shelekhov P.V. Personnel situation in radiative diagnostics. *Current problems of health care and medical statistics*. 2019;(1):265–275. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2019-10018>.
- Васильев Ю.А., Тыров И.А., Владимирский А.В., Арзамасов К.М., Пестренин Н.Д., Шулькин И.М. Новая модель организации массовых профилактических исследований, основанная на автономном искусственном интеллекте для сортировки результатов флюорографии. *Здоровье населения и среда обитания*. 2023;31(11):23–32. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2023-31-11-23-32>.
- Vasilev Yu.A., Tyrov I.A., Vladzmyrsky A.V., Arzamasov K.M., Pestrenin L.D., Shulkin I.M. A new model of organizing mass screening based on stand-alone artificial intelligence used for fluorography image triage. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2023;31(11):23–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2023-31-11-23-32>.
- Васильев Ю.А., Сычёв Д.А., Бажин А.В., Шулькин И.М., Владимирский А.В., Голикова А.Ю. и др. Автономный искусственный интеллект для сортировки результатов профилактических рентгенологических исследований органов грудной клетки: медицинская и экономическая эффективность. *Digital Diagnostics*. 2025;6(1):5–22. <https://doi.org/10.17816/DD641703>.
- Vasilev Yu.A., Sychev D.A., Bazhin A.V., Shulkin I.M., Vladzmyrsky A.V., Golikova A.Yu. et. al. Autonomous artificial intelligence for sorting results of preventive radiological examinations of chest organs: medical and economic efficiency. *Digital Diagnostics*. 2025;6(1):5–22. <https://doi.org/10.17816/DD641703>.
- Zhang T., Ding R., Luong K.D., Hsu W. Evaluating an information theoretic approach for selecting multimodal data fusion methods. *J. Biomed. Inform.* 2025;167:104833. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2025.104833>.
- Varunkumar K., Zymbler M., Kumar S. Multimodal deep dilated convolutional learning for lung disease diagnosis. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2024;67:e24231088. <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2024231088>.
- Oncu E., Ciftci F. Multimodal AI framework for lung cancer diagnosis: Integrating CNN and ANN models for imaging and clinical data analysis. *Comput. Biol. Med.* 2025;193:110488. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2025.110488>.

Информация о вкладе авторов

Бажин А.В. – сбор данных, дизайн исследования, написание рукописи; Васильев А.Ю. – предварительный анализ задачи, научное сопровождение; Владимирский А.В. – формирование концепции исследования, дизайн исследования. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед подачей к публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Бажин Александр Владимирович, канд. мед. наук, заместитель директора по образовательной деятельности, НПКЦ ДиТ ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: BazhinAV@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3198-1334>.

Васильев Юрий Александрович, канд. мед. наук, главный врач, НПКЦ ДиТ ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: VasilevYA1@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5283-5961>.

Владимирский Антон Вячеславович, д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе, НПКЦ ДиТ ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: VladimirskijAV@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2990-7736>.

Поступила 02.07.2025;
рецензия получена 21.07.2025;
принята к публикации 30.07.2025.

Information on author contributions

Bazhin A.V. – data collection, study design, manuscript writing; Vasilev A. Yu. – preliminary analysis of the problem, scientific support; Vladzimirskyy A. V. – formation of the research concept, investigation design. All authors made significant contribution to the research and preparation of the article, read and approved the final version of the article before publication.

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

Information about the authors

Alexander V. Bazhin, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Educational Affairs, Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, Russia, e-mail: BazhinAV@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3198-1334>.

Yuriy A. Vasilev, Cand. Sci. (Med.), Medical Director, Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, Russia, e-mail: VasilevYA1@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5283-5961>.

Anton V. Vladzimirskyy, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, Moscow Center for Diagnostics and Telemedicine, Moscow, Russia, e-mail: VladzimirskijAV@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2990-7736>.

Received 02.07.2025;
review received 21.07.2025;
accepted for publication 30.07.2025.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-225-234>
УДК 616.126.3-77:691.175

Концепция автоматической разработки полимерного протеза клапана сердца

Клышников К.Ю., Онищенко П.С., Глушкова Т.В., Костюнин А.Е.,
Акентьева Т.Н., Борисова Н.Н., Овчаренко Е.А.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ), 650002, Российская Федерация, Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6

Аннотация

Цель исследования: апробация автоматизированного алгоритма проектирования створчатого аппарата полимерного протеза клапана сердца, нацеленного на обеспечение высоких гидродинамических показателей протеза, на примере проектирования, прототипирования и *in vitro* тестирования.

Материал и методы. В работе использован собственный автоматизированный алгоритм проектирования, основанный на компьютерном моделировании и численном анализе гидродинамических характеристик створок протеза клапана сердца *in silico*. Алгоритм позволил генерировать множество (более 16 тыс.) вариантов геометрии створок, которые затем оценивали с точки зрения их функциональности – площади открытия, запираания и возникающего в материале напряжения. По итогам работы алгоритма проектирования выбрана оптимальная геометрия створки, которая была прототипирована в виде трех образцов с использованием 3D-печати и методики отливки. Полученные прототипы исследовали *in vitro* в установке гидродинамического тестирования в условиях имитации физиологического потока.

Результаты. Полученные результаты работы алгоритма геометрии створчатого аппарата продемонстрировали разнообразие количественных характеристик по целевым показателям: среднее значение площади открытия составило 38,85% (минимум 7,54%; максимум 85,78%); площадь запираания – 1,08% (0–1,88%); максимальное напряжение – 0,47 МПа (0,25–1,43 МПа). Оптимальная геометрия створки, которую выбрали для прототипирования, имела площадь открытия 85,75%; запираания – 0,45%; напряжения – 1,023 МПа. Прототипирование и последующее тестирование подтвердили высокую функциональность разработанного образца, хотя были выявлены значительные отклонения количественных характеристик от результатов численного моделирования. Эти отклонения указывают на необходимость дальнейшей доработки алгоритма и улучшения методики прототипирования.

Заключение. Исследование подтвердило эффективность предложенного автоматизированного алгоритма для разработки и оптимизации полимерных протезов клапанов сердца. Основным преимуществом методики является возможность быстрого создания и анализа большого количества геометрических вариантов, что способствует повышению точности и функциональности конечного изделия. Полученные результаты указывают на значительные перспективы использования автоматизированного проектирования в биомедицинской инженерии и открывают новые пути для создания более совершенных медицинских изделий. В будущем необходимо сосредоточиться на улучшении точности численных моделей и методов прототипирования, чтобы обеспечить еще более высокое качество и долговечность полимерных протезов клапанов сердца.

Ключевые слова:	протез клапана сердца; полимерный протез; численное моделирование; метод конечных элементов; гидродинамика; оптимизация геометрии; автоматизированное проектирование.
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 персонализированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».
Для цитирования:	Клышников К.Ю., Онищенко П.С., Глушкова Т.В., Костюнин А.Е., Акентьева Т.Н., Борисова Н.Н., Овчаренко Е.А. Концепция автоматической разработки полимерного протеза клапана сердца. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):225–234. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-225-234

Concept of automatic development of polymer heart valve prosthesis

Klyshnikov K.Yu., Onishchenko P.S., Glushkova T.V., Kostyunin A.E.,
Akentyeva T.N., Borisova N.N., Ovcharenko E.A.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (NII KPSSZ), 6, Barbarash Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation

Aim: To validate an automated design algorithm for the leaflet apparatus of a polymeric heart valve prosthesis, focusing on achieving high hydrodynamic performance through design, prototyping, and in vitro testing.

Material and Methods. The study employs a proprietary automated design algorithm based on computational modeling and numerical analysis of the hydrodynamic characteristics of heart valve prosthesis leaflets in computational modeling. The algorithm generated a large number of geometrical variants (over 16,000), which were subsequently evaluated for their functionality, including the effective orifice area, coaptation area, and stress distribution within the leaflet material. Based on the design algorithm's output, the optimal leaflet geometry was selected and prototyped using casting techniques to produce three samples. These prototypes were evaluated in vitro under simulated physiological flow conditions using a hydrodynamic testing system.

Results. The geometries produced by the design algorithm exhibited a wide range of quantitative metrics for the targets: the mean effective orifice area was 38.85% (minimum 7.54%; maximum 85.78%); the coaptation area was 1.08% (0–1.88%); and the maximum stress was 0.47 MPa (0.25–1.43 MPa). The optimal leaflet geometry selected for prototyping demonstrated an effective orifice area of 85.75%, a coaptation area of 0.45%, and a maximum stress of 1.023 MPa. Prototyping and subsequent in vitro testing confirmed the high functional performance of the developed sample, although significant deviations in quantitative indicators from the results of numerical modeling were observed due to the specifics of prototyping. These discrepancies indicate the need for further refinement of the algorithm and improvements in the prototyping methodology.

Conclusion. The study confirms the effectiveness of the proposed automated algorithm for the development and optimization of polymeric heart valve prostheses. The primary advantage of this methodology lies in its ability to rapidly generate and evaluate a large number of geometrical variants, thereby enhancing the accuracy and functionality of the final product. The results demonstrate the significant potential of automated design in biomedical engineering and pave the way for the development of more advanced medical devices. Future efforts should focus on improving the accuracy of numerical models and prototyping techniques to ensure even higher quality and durability of polymeric heart valve prostheses.

Keywords:	heart valve prosthesis; polymeric prosthesis; numerical modeling; finite element method; hydrodynamics; geometry optimization; automated design.
Funding:	the study 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:	Klyshnikov K.Yu., Onishchenko P.S., Glushkova T.V., Kostyunin A.E., Akentyeva T.N., Borisova N.N., Ovcharenko E.A. Concept of automatic development of polymer heart valve prosthesis. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):225–234. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-225-234

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, болезни сердечно-сосудистой системы являются одной из ведущих причин смерти, причем значительная часть случаев связана с приобретенной патологией клапанов сердца. Только в Российской Федерации ежегодно протезируют более 10 тыс. клапанов (11 682 протезирований в 2024 г.) [1]. Однако современные клинические модели биологических и механических протезов, несмотря на их распространенность, обладают рядом существенных ограничений, таких как ограниченный срок службы, необходимость в пожизненной антикоагулянтной терапии, высокая вероятность структурной деградации [2].

Разработка новых протезов клапанов сердца является актуальной и комплексной задачей в области биомедицинской инженерии: современные устройства должны обладать высокой функциональностью, долговечностью и минимальными рисками для пациента. Ключевым компонентом протеза, обеспечивающим производительность, является створчатый аппарат, геометрия которого напрямую определяет эффективность и безопасность всего изделия. В этом контексте важным направлением исследований и опытно-конструкторских работ является создание оптимальной формы створки, которая обеспечивает ее максимальное открытие и надежное запирание. Основным подходом к ее разработке является последовательность «проектирование – тестирование

Таблица 1. Диапазон для варьирования геометрических параметров при создании набора геометрий створок
Table 1. Range of geometric parameters variation for creating the set of leaflet geometries

Параметр	Краткая характеристика	Диапазон значений
HGT	Общая высота до комиссуральной стойки	12,5 мм
Lstr	Длина прямого участка у вершины комиссуральной стойки	2 мм
DIA	Диаметр предполагаемого протеза	20 мм
THK	Толщина створки	0,35–0,65 мм
ANG	Угол отклонения свободного края	–30...30°
CVT	Кривизна створки	20–70%
LAS	Расстояние между осью Oz и серединой свободного края	0,2–1 мм
SEC	Количество градусов, занимаемой одной створкой	117°

– оптимизация». Инженер создает некоторую начальную геометрию створки, которую тестируют в стендовых условиях и дорабатывают. Ряд испытаний могут быть длительными, до 6–12 мес., поскольку необходимы доклинические испытания с участием лабораторных животных, а также проверка образцов на усталостную прочность (долговечность). Зачастую подобная последовательность может быть повторена несколько раз, т. к. исходные предположения и личный опыт проектировщика вносят большой вклад в процесс тестирования геометрии створки и его результаты. Такой подход представляется трудоемким, длительным и дорогостоящим, может приводить к неоптимальным результатам, поскольку чрезвычайно сложно оценить все возможные варианты геометрии.

Решением подобных проблем может стать подход на основе параметрического проектирования и численного моделирования. Автоматический алгоритм создает большой набор геометрий, а компьютерное моделирование – количественную оценку работы каждой из них, благодаря чему удается исследовать сотни и тысячи вариантов. Подобная идея уже реализуется рядом научных групп в мире, однако имеет упрощенный вид – исследователи используют примитивную геометрию створки [3]; простую постановку численного моделирования [4]; фокусируются на оценке только некоторых характеристик работы створки [5].

Особенную актуальность приобретает такой подход при проектировании полимерных протезов клапанов сердца, активно развивающемся направлении, сфокусированном на применении в качестве створок биосовместимого, прочного полимера. За счет такого подхода возможно нивелировать недостатки существующих протезов – ограниченный срок службы биопротезов [2, 6] и необходимость пожизненного приема антикоагулянтов для механических протезов [7]. Современные полимеры и их модификации являются перспективными для создания таких медицинских изделий [8–10]. Крупные производители и научные коллективы активно работают в данном направлении [11], а компания «Foldax» (США) уже проводит клинические испытания собственного полимерного протеза с участием людей [12]. При этом сама концепция полимерного створчатого аппарата предполагает технологическую возможность для изготовления створки сложной формы методами отливки или погружением, в т. ч. полученную при автоматическом поиске. Форма полимерного протеза может быть разнородной по толщине, асимметричной, не требующей развертки на плоскость (как для биологических протезов).

В настоящей работе показана именно такая связь технологий: создание параметризованных геометрий створчатого аппарата, численное исследование большого количества вариантов створок, прототипирование

лучшего варианта и его исследование *in vitro*. Представлены более подробный алгоритм построения створчатого аппарата, в основе которого лежат восемь ключевых интерпретируемых инженерных характеристик створки; комплексная постановка численного моделирования, учитывающая работу и взаимодействие трех створок одновременно в обе фазы сердечного цикла; натурная валидация результатов работы алгоритма в *in vitro* исследовании прототипа протеза с подобранным оптимальным створчатым аппаратом из полимерного материала.

Материал и методы

Алгоритм проектирования

Разработанный алгоритм автоматического проектирования створчатого аппарата протеза клапана сердца состоит из трех базовых блоков. Ранее мы уже описывали концепцию и подробности такого подхода [13], поэтому в настоящей рукописи ограничимся краткой характеристикой.

1. Блок «Генератор». На основе восьми геометрических характеристик создает трехмерную форму створки в формате STL, представляющую собой поверхность из треугольных примитивов (рис. 1А). Каждую такую геометрию автоматически передают в блок «Моделирование» для оценки ее функциональных свойств (рис. 1Б). Реализован блок на языке программирования Python 3.9 с использованием библиотек NumPy и SciPy. Геометрии створок определены на основании случайного выбора значения каждого параметра из следующих диапазонов (табл. 1).

2. Блок «Моделирование» (рис. 1Б). Получает на вход созданную трехмерную модель створки для проведения численной оценки ее работы. Реализован данный блок в среде инженерного анализа Abaqus/CAE. На основе геометрии створки создают сетку конечных элементов типа S3D, после чего ее дважды копируют, чтобы создать расчетный случай для работы трехстворчатого протеза. В качестве модели материала створок принято линейное описание (модуль упругости 0,5 МПа), соответствующее свойствам поливинилового спирта, армированного углеродными нанотрубками в концентрации 1%. В качестве нагрузки использовано давление, соответствующее нормальной работе сердца в условиях митральной позиции для имитации полного цикла работы створки – открытия и закрытия. Контактное взаимодействие створок определено попарно на основе модели трения Колумба (коэффициент трения 0,05). В расчете моделировали работу створчатого аппарата в обе фазы сердечного цикла – систолу и диастолу. С учетом частоты 70 уд/мин длительность цикла составила 0,857 с. В качестве решателя использован Abaqus/Explicit, т. к. при работе створок

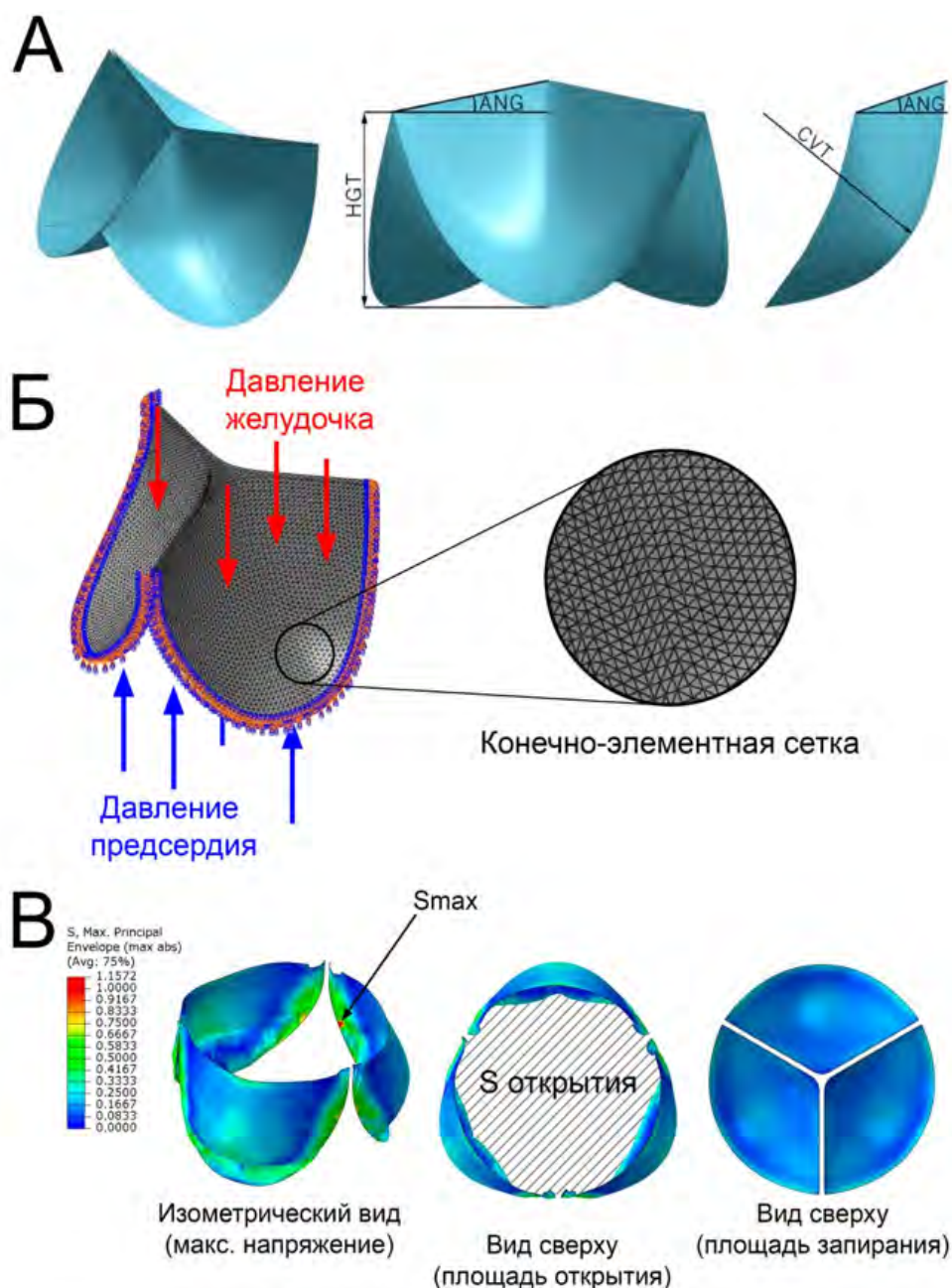


Рис. 1. Принципиальная схема работы алгоритма автоматического проектирования створчатого аппарата протеза: А – пример созданной геометрии одной створки и некоторые геометрические параметры, характеризующие ее; Б – визуализация постановки численного моделирования работы створчатого аппарата; В – пример оценки количественных характеристик работы геометрии створок

Fig. 1. Schematic representation of the automatic design algorithm for the leaflet apparatus: А – an example of a single leaflet geometry and its key geometric parameters; Б – visualization of the numerical simulation setup for the leaflet apparatus; C – example of the quantitative assessment of leaflet geometry performance

возникают значимые динамические эффекты, которые необходимо учесть. При расчете использована характеристика скалирования масс (до 100) с контролем доли кинетической энергии не более 5%.

3. Блок «Анализ» (рис. 1В). Количественными характеристиками, которые оценивали в результате моделирования работы каждой створки, стали: максимум главного напряжения как критерий разрушения материала; максимальная наблюдаемая площадь открытия створчатого аппарата; геометрическая площадь регургитации; наличие дефекта скручивания створчатого аппарата в результате избыточного объема полимерного материала.

Прототипирование

Важнейшим этапом исследования стало получение прототипа створчатого аппарата, геометрия которого была выбрана как наиболее успешная по итогам работы автоматического алгоритма. Для создания образца проектировали двухкомпонентную матрицу-отливку, состоящую из основания и крышки, таким образом, чтобы зазор между этими элементами и формировал геометрию створки нужной формы и толщины. Изготавливали матрицу-отливку на фотополимерном 3D-принтере Form3 (FormLabs, США) из инженерного материала GreyPro (FormLabs, США). Точность печати слоя составила 0,05 мм.

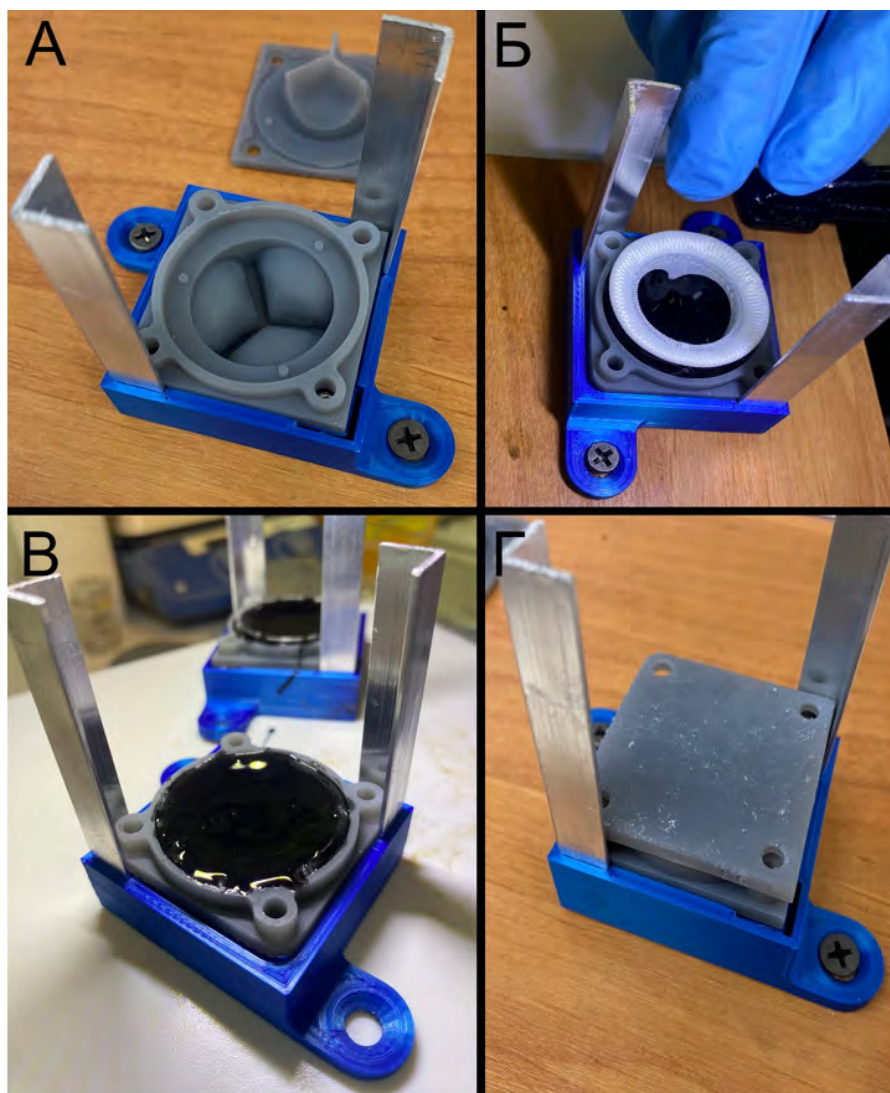


Рис. 2. Этапность изготовления прототипа полимерного протеза из поливинилового спирта на основе результатов работы автоматического алгоритма проектирования: А – заполнение крышки полимерным материалом; Б – погружение опорного каркаса; В – объединение матрицы-отливки в единую конструкцию; Г – итоговые образцы полимерного клапана

Fig. 2. Stages of manufacturing a polymer prosthesis prototype from polyvinyl alcohol based on the automatic design algorithm results: А – filling the mold cover with polymer material; Б – embedding the supporting frame; В – assembling the matrix-mold into a single structure; Д – final polymer valve samples

В настоящем исследовании мы прототипировали каркасный протез для митральной позиции, предназначенный для перспектив имплантации открытым хирургическим способом. Поэтому для создания полноценной конструкции необходимо было подобрать опорный каркас. В качестве первичного концепта каркаса выбрали заготовку, применяемую при изготовлении биопротеза «ЮниЛайн» (ЗАО «НеоКор», Россия) типоразмера 26 мм, представляющую собой полипропиленовую основу, обшитую синтетическим тканым материалом и пришитой в основании синтетической манжетой. Процесс изготовления прототипов протеза являл собой следующую последовательность:

1. Крышку матрицы-отливки заполняли полимерным материалом (рис. 2А) – поливиниловым спиртом, растворенным в массовой пропорции 20 : 80 в диметилсульфоксиде, в который с помощью ультразвукового дезинтегратора вмешан 1% по массе углеродных нанотрубок (Sigma Aldrich, США). Дополнительно для увеличения текучести данный раствор был нагрет до 105 °С.

2. В раствор полимера погружали опорный каркас таким образом, чтобы скрыть основную его часть полимером (рис. 2Б), после чего подливали раствор поливинилового спирта на манжету, покрывая ее полностью.

3. Закрывали крышку матрицы-отливки вторым компонентом – основанием (рис. 2В). При этом избыток полимера вытеснялся давлением наружу. Оба компонента матрицы соединяли друг с другом четырьмя винтами, чтобы обеспечить плотное прилегание элементов матрицы-отливки.

4. Полимеризацию поливинилового спирта осуществляли за счет 1 цикла «заморозка – оттаивание»: 24 ч образцы выдерживали при температуре –80 °С, затем нагревались до комнатной температуры в течение следующих 24 ч. Таким образом, фиксировали необходимую геометрию створчатого аппарата, обеспечивая присоединение створок к каркасу, отверждение полимера, т. е. формирование полимерного протеза целиком (рис. 2Г). Всего по данной методике было изготовлено три прототипа.

Таблица 2. Диапазон полученных количественных характеристик проанализированных геометрий створчатого аппарата**Table 2.** Range of quantitative characteristics obtained from the analyzed geometries of the leaflet apparatus

Показатель	Минимум	Среднее	Максимум	Ст. откл.
Площадь открытия, %	7,54	38,85	85,78	11,63
Площадь записания, %	0	1,08	1,88	0,33
Максимальное напряжение, МПа	0,25	0,47	1,43	0,09

Тестирование прототипа

Ключевым исследованием, демонстрирующим состоятельность концепции автоматического проектирования протеза клапана сердца, была выбрана оценка гидродинамических показателей в стендовых условиях. Исследование проводили на установке PulseDuplicator (VivitroLabs, Канада), имитирующей работу «левой» половины сердца. Системы воспроизводит анатомические и функциональные характеристики сердца, обеспечивая валидные условия для тестирования клапанов при имитации сердечных сокращений согласно ГОСТ и ISO.

Полученные в результате прототипирования образцы ($N = 3$) устанавливали в стенд в митральную позицию, оценивали их показатели в условиях физиологического «кровообращения» (частота сокращений – 70 уд/мин; минутный объем – 5 л/мин; давление в аорте – 120/80 мм рт. ст.). В ходе исследования оценивали эффективную площадь отверстия протеза (ЕОА) как характеристику пропускной способности; объем регургитации за цикл как показатель надежности запирания створчатого аппарата; средний транспротезный градиент, демонстрирующий степень гидродинамического сопротивления при прохождении жидкости. В качестве рабочей среды использовали физиологический раствор (0,9% NaCl) без подогрева. Все данные оценивали в течение 10 циклов работы протеза в установившемся режиме. Дополнительно проводили видеосъемку работы прототипов для исследования качественных показателей работы.

Результаты

Алгоритм проектирования

В ходе работы алгоритма было создано и исследовано 16 806 геометрий створки. Общее время расчета составило 507,35 процессор-часов, которые с учетом многопроцессорного распараллеливания сокращены до 16,9 ч реального времени. Анализ результатов демонстрирует широкую вариативность эффективности створок – от неудовлетворительных, например, с площадью открытия 7,54% до высокоэффективных, открывающихся на 85,78% от возможных геометрически. Стоит отметить, что максимальные напряжения для всех вариантов не превышали предела прочности материала (6,15 МПа) и достигали максимума в течение цикла «систола диастола» – 1,43 МПа, а в среднем между всеми геометриями – 0,47 МПа. Более подробно результаты представлены в таблице 2.

Однако с прикладной точки зрения важны не некоторые средние значения и их распределение, а определение наилучшей геометрии, сочетающей в себе наибольшую площадь открытия, запирающуюся удовлетворительно с минимальными напряжениями. Для определения такой формы створки было сформировано двумерное представление данных (рис. 3). В нашем случае мы отдали предпочтение качеству открытия, выбрав, таким образом, створку с максимумом по данному показателю. Определили некоторое допустимое значение регургитации – ме-

нее 0,5% от площади, которое может иметь геометрия. И с учетом того, что все створки не достигали разрушающего напряжения, мы строго не отсеивали геометрии по данному признаку. Таким образом, была выбрана одна единственная геометрия, которой удалось достичь площади открытия 85,75%; запираения 0,45%; напряжения 1,023 МПа в течение цикла (рис. 4, подписанная форма). Примечательно, что подобных удачных геометрий было получено всего три, а основные результаты составляли до 70% площади открытия. Данная выбранная модель стала основой для прототипирования и дальнейшего исследования гидродинамических характеристик.

Тестирование прототипа

Полученные образцы протеза продемонстрировали удовлетворительные гидродинамические показатели, которые однако значительно отличались от результатов численного моделирования. Так, в ходе *in vitro* исследования показано, что представленные прототипы достигали меньших площадей открытия в пересчете эффективной площади в процент от максимума (50,1–57,9%) в отличие от численного прогноза (58,78%), таблица 3.

Средний транспротезный градиент для всех трех образцов достигал высоких уровней – 8,23–10,28 мм рт. ст., что критично для митральной позиции. Один из образцов продемонстрировал высокую степень регургитации – 9,3 мл/цикл, что является допустимым согласно стандартам (ГОСТ 31618.1-2012), однако свидетельствует о явных недостатках прототипа. Подобные различия могут быть обусловлены несовершенством технологии прототипирования и упрощенной постановкой численного моделирования, которые более подробно мы обсудим далее.

Обсуждение

Учитывая комплексный характер настоящего исследования, стоит отдельно обсудить каждый ключевой блок работ и его особенности.

Алгоритм проектирования

Использование автоматизированных методов проектирования на основе параметризованных моделей и комбинаторного перебора представляет собой перспективное направление в решении задачи разработки створчатого аппарата протезов. Эти подходы обеспечивают возможность быстрого и эффективного исследования обширного пространства геометрических параметров, что позволяет принимать более обоснованные конструкторские решения. В настоящей работе мы демонстрируем алгоритм, способный за ограниченное разумное время сгенерировать и оценить десятки тысяч вариантов (в нашем случае – более 16 тыс.) геометрий створок. Такое количество вариантов обеспечивает всесторонний анализ и значительно увеличивает вероятность нахождения оптимального решения по сравнению с традиционными методами, основанными на экспертной интуиции.

Автоматизированное проектирование позволяет пре-

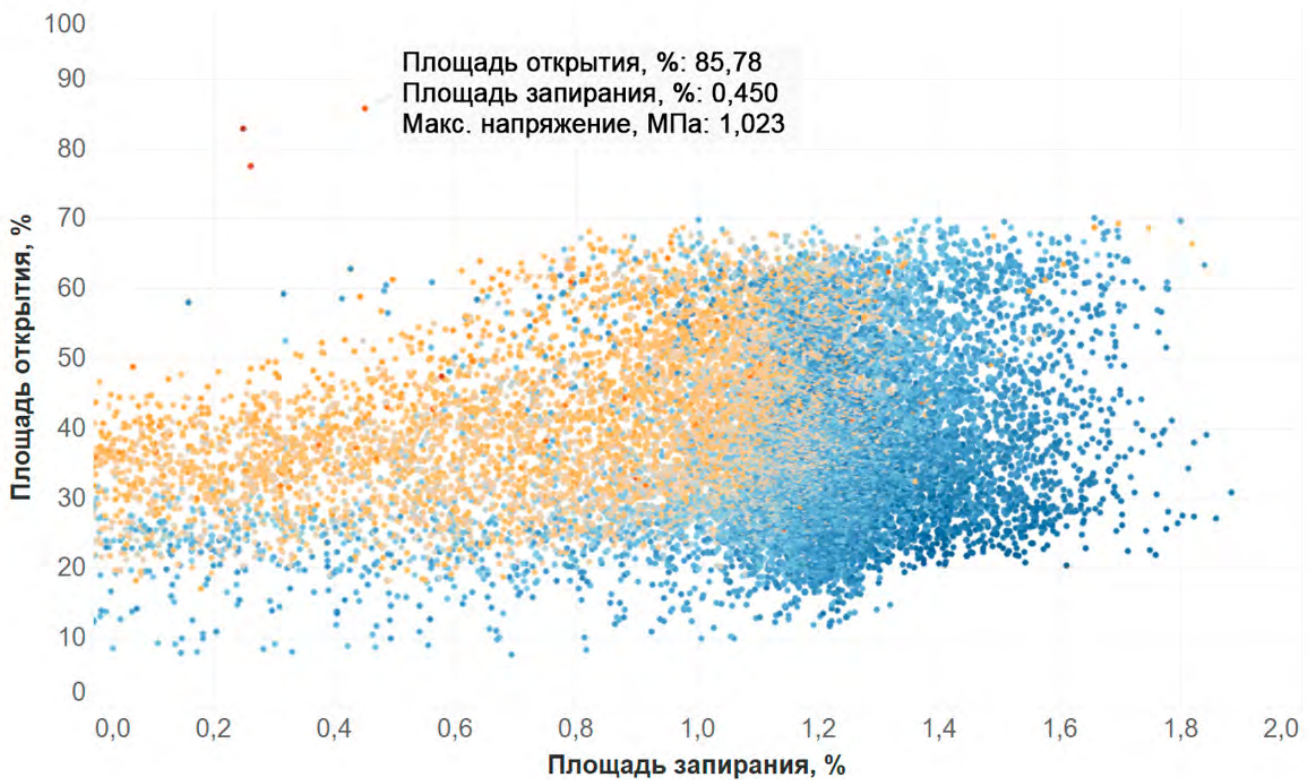


Рис. 3. Диаграмма распределения ключевых количественных характеристик работы створок в результате моделирования – площади открытия, площади записания и максимального напряжения, а также характеристики выбранной для прототипирования полимерного клапана геометрии (обозначено надписью)

Fig. 3. Distribution diagram of key quantitative characteristics of leaflet performance obtained from simulations – opening area, closure area, and maximum stress. The geometry selected for prototyping the polymer valve is highlighted (indicated by annotation)

Таблица 3. Гидродинамические характеристики прототипов протеза в сравнении с результатом работы алгоритма автоматического проектирования
Table 3. Hydrodynamic characteristics of prosthesis prototypes compared with the results of the automatic design algorithm

Показатель	Образец 1	Образец 2	Образец 3	Алгоритм
Эффективная площадь отверстия, см ²	2,19	2,53	2,28	–
Площадь открытия, %	50,1	57,9	52,2	85,78
Регургитация, мл/цикл	1,26	9,3	2,48	–
Площадь закрытия, %	0	0	0	0,45
Средний транспротезный градиент, мм рт. ст.	10,28	8,23	9,6	–

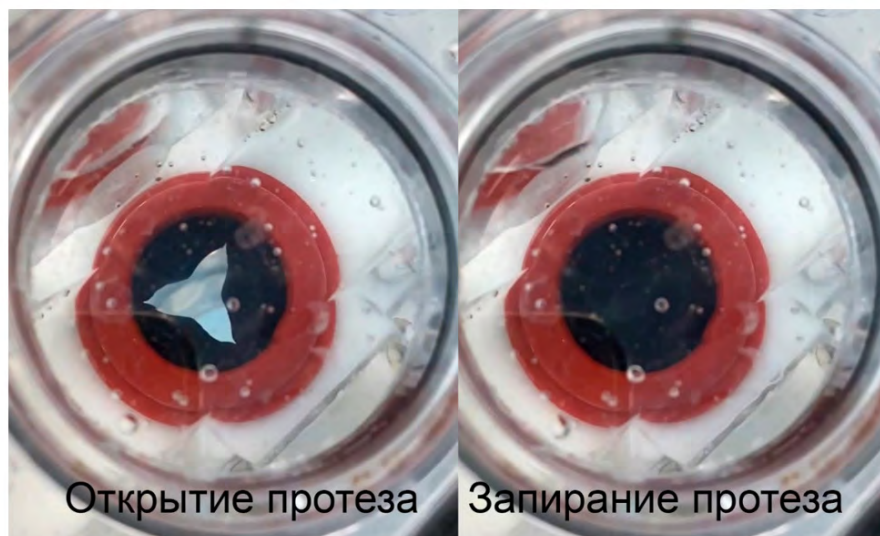


Рис. 4. Фазы работы прототипа полимерного протеза (образец 1) в установке гидродинамического тестирования
Fig. 4. Operational phases of the polymer prosthesis prototype (Sample 1) in a hydrodynamic testing setup

одолеть ограничения, присущие ручному проектированию, которое требует значительных временных и ресурсных затрат. В частности, ручное создание и анализ более 16 тыс. вариантов геометрий выглядит практически невыполнимой задачей для инженера. С другой стороны, использование алгоритмов комбинаторного перебора и параметризации существенно упрощает этот процесс, минимизируя человеческий фактор и ошибки, связанные с субъективным выбором параметров геометрии. С ростом вычислительных мощностей и развитием технологий, таких как параллельные вычисления и моделирование с использованием графических процессоров, данные подходы способны радикально изменить традиционные методы проектирования, в том числе для медицинских изделий. Прогресс в этой области подчеркивают и другие исследовательские группы, занимающиеся разработкой алгоритмов автоматизированного проектирования [3]. Поэтому мы считаем, что дальнейшая эволюция универсальных методов, которые опираются на инженерно-обоснованное описание геометрических параметров створки (например, ширина, высота, кривизна), позволит существенно расширить сферу их применения.

Особое внимание стоит уделить синергетическому эффекту, который возникает при использовании автоматизированных методов проектирования и создания полимерных протезов клапанов сердца. В отличие от традиционных биопротезов, изготавливаемых из ксеноперикарда животных методом лазерного раскроя, полимерные протезы открывают новые возможности за счет использования технологий литья в пресс-формы для изготовления сложных трехмерных геометрий [11, 14]. Этот метод позволяет избежать ограничений, связанных с необходимостью «разворачивания» створки на плоскость и поддержанием однородной толщины материала, что характерно для биопротезов. Благодаря алгоритму автоматизированного проектирования стало возможным создание сложных пространственных геометрий створок, что отвечает специфическим требованиям полимерных протезов. Таким образом, описанный алгоритм представляет собой мощный инструмент, который не только ускоряет процесс разработки, но и значительно повышает его качество, что в конечном итоге способствует созданию более эффективных и долговечных медицинских изделий.

Тестирование прототипа

Гидродинамическое исследование как наиболее показательный *in vitro* тест оценки состоятельности представленной концепции [15] продемонстрировал удовлетворительные результаты, которые, тем не менее, отличаются от численного моделирования. Причиной тому являются особенности прототипирования полимерного клапана. Перенос идеальной трехмерной модели створки, которую подобрал алгоритм проектирования, в реальный прототип происходит с некоторыми погрешностями. Так, при производстве протеза необходимо было включить в конструкцию протеза опорный каркас, чтобы обеспечить поддержание формы изделия. При численном моделировании такой компонент не учитывали для экономии вычислительных ресурсов. Опорный каркас и стыки «каркас – створка» изменили подвижность элементов протеза, ограничили движения створчатого аппарата, что и привело предположительно к более низким гемодинамическим характеристикам *in vitro* по сравнению с *in silico* результатами. Кроме того, сама отливка в форму может

формировать неровности, неоднородности в материале, т. е. вносить микроскопические огрехи. Качество такой отливки не является предметом настоящего исследования, однако отметить такую особенность необходимо.

Описанные особенности неминуемо будут присутствовать при трансляции результатов даже самого точного численного моделирования в реальные прототипы, и такую погрешность необходимо учитывать при разработке. С другой стороны, можно ожидать, что лучшая геометрия по итогам моделирования, должна продемонстрировать лучшие результаты натурных тестов, т. е. в сравнительном аспекте необходимо выбрать оптимальную модель и реализовывать ее в прототип. Таким образом, натурные стендовые испытания (валидация) должны быть обязательным компонентом подобных алгоритмов, проверяющим их результаты. При этом в настоящем исследовании показана упрощенная версия такой валидации – только на лучшем, итоговом варианте створки. Включение в *in vitro* анализ промежуточных состояний, например, низкой и средней производительности, позволит оценивать алгоритм более взвешенно, с демонстрацией и количественной оценкой точности трансляции «модель – прототип» для разных случаев.

Заключение

В настоящем исследовании продемонстрированы принцип и успешное применение автоматизированного алгоритма проектирования створчатого аппарата полимерного протеза клапана сердца. Основным преимуществом предложенной методики является возможность эффективного и быстрого создания большого количества геометрических вариантов, что позволяет значительно улучшить процесс оптимизации конструкции. Полученные результаты показывают высокую вариативность функциональных характеристик створок, что подчеркивает важность автоматизированного подхода для достижения оптимальных параметров. Прототипирование и тестирование наиболее удачного образца подтвердило удовлетворительные гидродинамические характеристики протеза, хотя выявленные отклонения от численного моделирования указывают на необходимость дальнейшей доработки технологии. В целом, предложенный алгоритм представляет собой значимый шаг вперед в области разработки полимерных протезов клапанов сердца, открывающий новые перспективы для применения компьютерного моделирования и автоматизации в медицинской инженерии. Дальнейшие исследования должны быть направлены на улучшение точности численных моделей (за счет включения в расчет опорного каркаса) и совершенствование методов прототипирования (за счет улучшения качества матриц-отливок) для достижения еще более высоких эксплуатационных характеристик полимерных клапанов.

Литература / References

1. Бокерия Л.А., Милюевская 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. Барбараш Л.С., Роголина Н.В., Рутковская Н.В., Овчаренко Е.А. Механизмы развития дисфункций биологических протезов клапанов сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(2):10–24. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-2-10-24>.
Barbarash L.S., Rogulina N.V., Rutkovskaya N.V., Ovcharenko E.A. Mechanisms underlying bioprosthetic heart valve dysfunctions. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(2):10–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-2-10-24>.
3. 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>.
4. Li K., Sun W. Simulated thin pericardial bioprosthetic valve leaflet deformation under static pressure-only loading conditions: Implications for percutaneous valves. *Ann Biomed Eng.* 2010;38(8):2690–2701. <https://doi.org/10.1007/s10439-010-0009-3>.
5. 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>.
6. Sellers S.L., Blanke P., Leipsic J.A. Bioprosthetic heart valve degeneration and dysfunction: Focus on mechanisms and multidisciplinary imaging considerations. *Radiol. Cardiothorac. Imaging*. 2019;1(3):e190004. <https://doi.org/10.1148/ryct.2019190004>.
7. Панкратова О.А., Шумовцев В.В., Панкратов А.В., Тихоновцев В.В., Курлович И.В. Механические клапаны сердца и беременность. *Медицинские новости*. 2018;284(5):15–17. URL: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=384> (11.09.2025).
Pankratova O.A., Shumovets V.V., Pankratov A.V., Tikhonovets V.V., Kurlovich I.V. Mechanical heart valves and pregnancy. *Meditsinskie novosti*. 2018;284(5):15–17. (In Russ.). URL: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=384> (11.09.2025).
8. Burriesci G., Marincola F.C., Zervides C. Design of a novel polymeric heart valve. *J. Med. Eng. Technol.* 2010;34(1):7–22. <https://doi.org/10.3109/03091900903261241>.
9. Stasiak J.R., Serrani M., Biral E., Taylor J.V., Zaman A.G., Jones S. et al. Design, development, testing at ISO standards and: In vivo feasibility study of a novel polymeric heart valve prosthesis. *Biomater. Sci.* 2020;8(16):4467–4480. <https://doi.org/10.1039/d0bm00412j>.
10. Claiborne T.E., Sheriff J., Kuetting M., Steinseifer U., Slepian M.J., Bluestein D. In vitro evaluation of a novel hemodynamically optimized trileaflet polymeric prosthetic heart valve. *J. Biomech. Eng.* 2013;135(2):021021. <https://doi.org/10.1115/1.4023235>.
11. Singh S.K., Kachel M., Castillero E., Xue Y., Kalfa D., Ferrari G. et al. Polymeric prosthetic heart valves: A review of current technologies and future directions. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;10:1137827. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1137827>.
12. Yakubov S. Foldax Tria: First-in-Human Implant of a Totally Synthetic Polymeric Aortic Valve. (2019). https://cdn.prod.website-files.com/651b18f962cb88823decb389/651b623b8fddb7b0012d65c9_CRT-2020-DrYakubov-PPT-FINAL.pdf (11.09.2025).
13. Онищенко П.С., Клышников, К.Ю. Овчаренко Е.А. Оптимизация биологического протеза клапана сердца «Юнилайн»: новые инструменты улучшения функции. *Российский журнал биомеханики*. 2024;28(1):10–22. <https://doi.org/10.15593/RZhBiomeh/2024.1.01>.
Onishchenko P.S., Klyshnikov, K.Yu. Ovcharenko E.A. Optimization of the biological heart valve prosthesis “UniLine”: new tools for improving function. *Russian journal of biomechanics*. 2024;28(1):10–22. <https://doi.org/10.15593/RZhBiomeh/2024.1.01>.
14. Майоров А.П., Тарасов В.М., Гончаренко А.М., Глушкова Т.В., Бурого А.Ю. Лазерный раскрой элементов кардиоваскулярных протезов. *Альманах клинической медицины*. 2008;17(2):115. EDN: ITVYRZ
Maurov A.P., Tarasov V.M., Goncharenko A.M., Glushkova T.V., Burago A.Yu. Laser cutting of cardiovascular prosthesis elements. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2008;17(2):115. EDN: ITVYRZ
15. Wu C., Saikrishnan N., Chalekian A.J., Fraser R., Ieropoli O., Retta S.M. et al. In-vitro pulsatile flow testing of prosthetic heart valves: A round-robin study by the ISO cardiac valves working group. *Cardiovasc. Eng. Technol.* 2019;10(3):397–422. <https://doi.org/10.1007/s13239-019-00422-5>.

Информация о вкладе авторов

Клышников К.Ю. – получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, полная ответственность за содержание; Онищенко П.С. – получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, полная ответственность за содержание; Глушкова Т.В. – получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, полная ответственность за содержание; Костюнин А.Е. – получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, полная ответственность за содержание; Агентыева Т.Н. – получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, полная ответственность за содержание; Борисова Н.Н. – получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, полная ответственность за содержание; Овчаренко Е.А. – получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Клышников Кирилл Юрьевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория новых биоматериалов, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: klyshku@kemcardio.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3211-1250>.

Онищенко Павел Сергеевич, младший научный сотрудник, лаборатория новых биоматериалов, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: onisps@kemcardio.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2404-2873>.

Глушкова Татьяна Владимировна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория новых биоматериалов, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: glushtv@kemcardio.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4890-0393>.

Information on author contributions

Klyshnikov K.Yu. – data acquisition and interpretation, article writing and revision, full responsibility for content; Onishchenko P.S. – data acquisition and interpretation, article writing and revision, full responsibility for content; Glushkova T.V. – data acquisition and interpretation, article writing and revision, full responsibility for content; Kostyunin A.E. – data acquisition and interpretation, article writing and revision, full responsibility for content; Akentyeva T.N. – data acquisition and interpretation, article writing and revision, full responsibility for content; Borisova N.N. – data acquisition and interpretation, article writing and revision, full responsibility for content; Ovcharenko E.A. – data acquisition and interpretation, article writing and revision, approval of the final version for publication, full responsibility for content.

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

Information about the authors

Kirill Yu. Klyshnikov, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, NII KPSSZ, Kemerovo, Russia, e-mail: klyshku@kemcardio.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3211-1250>.

Pavel S. Onishchenko, Junior Research Scientist, Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, NII KPSSZ, Kemerovo, Russia, e-mail: onisps@kemcardio.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2404-2873>.

Tatyana V. Glushkova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, NII KPSSZ, Kemerovo, Russia, glushtv@kemcardio.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4890-0393>.



Костюнин Александр Евгеньевич, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория новых биоматериалов, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: kostae@kemcardio.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6099-0315>.

Акентьева Татьяна Николаевна, младший научный сотрудник, лаборатория новых биоматериалов, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: akentn@kemcardio.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0033-9376>.

Борисова Наталья Николаевна, младший научный сотрудник, лаборатория новых биоматериалов, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: borinn@kemcardio.ru; <http://orcid.org/0009-0004-1138-9653>.

Овчаренко Евгений Андреевич, канд. техн. наук, заведующий лабораторией новых биоматериалов, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: ovchea@kemcardio.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7477-3979>.

Alexander E. Kostyunin, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, NII KPSSZ, Kemerovo, Russia, e-mail: kostae@kemcardio.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6099-0315>.

Tatyana N. Akentyeva, Junior Research Scientist, Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, NII KPSSZ, Kemerovo, Russia, e-mail: akentn@kemcardio.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0033-9376>.

Natalia N. Borisova, Junior Research Scientist, Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, NII KPSSZ, Kemerovo, Russia, e-mail: borinn@kemcardio.ru; <http://orcid.org/0009-0004-1138-9653>.

Evgeny A. Ovcharenko, Cand. Sci. (Tech.), Head of the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, NII KPSSZ, Kemerovo, Russia, e-mail: ovchea@kemcardio.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7477-3979>.

Поступила 20.11.2024;
рецензия получена 12.05.2025;
принята к публикации 30.07.2025.

Received 20.11.2024;
review received 12.05.2025;
accepted for publication 30.07.2025.

КАРДИОЛОГИЯ: НАУКА И ПРАКТИКА

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Р.Е. Баталов, М.С. Хлынин
С.Ю. Усенков, Е.А. Арчаков
Е.С. Ситкова, О.Р. Эшматов

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЕ
ЛЕЧЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ
ПРЕДСЕРДИЙ
ПО РЕЗУЛЬТАТАМ
КОМБИНИРОВАННОГО
ПОВЕРХНОСТНОГО И
ЭНДОКАРИАЛЬНОГО
КАТЕРИЗАЦИИ

300 лет Российской Академии наук



КАРДИОЛОГИЯ: НАУКА И ПРАКТИКА

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

В.В. Рябов, Е.В. Вышков
М.А. Керчева, О.О. Пантелеев
С.В. Диль, А.А. Румянцев
Н.А. Белич, И.И. Елгин

ТЕХНОЛОГИЯ ОПТИМИЗАЦИИ
ПРИМЕНЕНИЯ
ВНУТРИАОРТАЛЬНОЙ
БАЛЛОННОЙ
КОНТРАКЦИИ
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. Подкоксенов, И.В. Кравченко
М.А. Тё, Е.А. Чурилина
М.С. Козулин, А.М. Бойко
Б.Н. Козлов, А.А. Боценок

ВЫСОКОДОЗНАЯ
ИНГАЛЯЦИОННАЯ
ТЕРАПИЯ ОКСИДОМ
АЗОТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
НОЗОКОМИАЛЬНЫХ
ПНЕВМОНИЙ

300 лет Российской Академии наук



КАРДИОЛОГИЯ: НАУКА И ПРАКТИКА

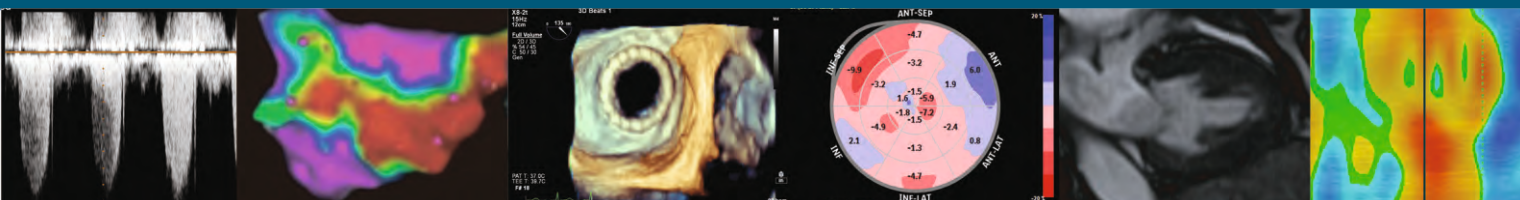
МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

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

3'2025
Том 40